



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TROPICAL SAÚDE PÚBLICA**

ELIANE TEREZINHA AFONSO

**IMPACTO DA VACINAÇÃO COM A PCV10 NA MORBIDADE
HOSPITALAR POR PNEUMONIA NO BRASIL: ANÁLISE DE
SÉRIE TEMPORAL INTERROMPIDA**

**Goiânia
2015**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Eliane Terezinha Afonso		
E-mail:	elianeterezinha@uol.com.br		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Vínculo empregatício do autor	Docente Faculdade de Medicina -UFG		
Agência de fomento: Ministério da Saúde Brasil		Sigla:	MS
País:	Brasil	UF:GO	CNPJ:
Título:	Impacto da vacinação com a PCV10 na morbidade hospitalar por pneumonia no Brasil: análise de série temporal interrompida		
Palavras-chave:	1. Vacina pneumocócica 10 valente. 2. Hospitalização. 3. Pneumonia. 4. Vacinação. 5. Efeito rebanho.		
Título em outra língua:	Impact of vaccination with PCV10 in hospital morbidity due to pneumonia in Brazil: interrupted time series analysis		
Palavras-chave em outra língua:	10 valent pneumococcal conjugate vaccine; Hospitalization; Pneumonia; Vaccination; Herd effect		
Área de concentração:	Epidemiologia		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	19/08/2015		
Programa de Pós-Graduação:	Medicina Tropical e Saúde Pública		
Orientador (a):	Ana Lúcia Sampaio S. Andrade		
E-mail:	alsandrade@gmail.com		
Co-orientador (a):*	Ana Luiza Bierrenbach		
E-mail:	albierrenbach@yahoo.com.br		

*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

¹Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Assinatura do (a) autor

Data: ____ / ____ / ____

ELIANE TEREZINHA AFONSO

**IMPACTO DA VACINAÇÃO COM A PCV10 NA MORBIDADE
HOSPITALAR POR PNEUMONIA NO BRASIL: ANÁLISE DE
SÉRIE TEMPORAL INTERROMPIDA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública.

Orientadora: Ana Lucia S. S. Andrade

Co-orientadora: Ana Luiza Bierrenbach

**Goiânia
2015**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFG.

Afonso, Eliane Terezinha Afonso

Impacto da vacinação com a PCV10 na morbidade hospitalar por pneumonia no Brasil: análise de série temporal interrompida [manuscrito] / Eliane Terezinha Afonso Afonso. - 2015. xiv, 91 f.

Orientador: Profa. Dra. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade; co-orientadora Dra. Ana Luiza Bierrenbach.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2015.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, mapas, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Vacina pneumocócica 10 valente. 2. Hospitalização. 3. Pneumonia.. 4. Vacinação. 5. Efeito rebanho. I. Sampaio Sgambatti de Andrade, Ana Lúcia, orient. II. Bierrenbach, Ana Luiza, co-orient. III. Título.

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno (a): Eliane Terezinha Afonso

Orientador (a): Ana Lucia S. S. Andrade

Co-orientador (a): Ana Luiza Bierrenbach

Membros:

1. Profa. Dra. Ana Lúcia S. S. Andrade - IPTSP-UFG

2. Prof. Dr. Sérgio Nishioka - CGDT-SVS-MS

3. Profa. Dra. Lily Yin Weckx - EPM-UNIFESP

4. Prof. Dr. João Bosco Siqueira Neto - IPTSP-UFG

5. Prof. Dr. Marcelo Habahi - FM-UFG

Data: 19/08/2015

DEDICATÓRIA

*A minha filha Júlia Maria: sua beleza étnica
e sabedoria me encantam!*

*Às crianças e adolescentes brasileiros
vítimas de marcantes desigualdades.*

*Ao meu avô, professor Abílio Pires, com
quem a vocação para o "professorado"
começou na família há mais de cem anos.*

AGRADECIMENTOS

Aos *meus pais* muito amados. Muito obrigada por me terem apresentado o mundo sem imposições de valores e com liberdade de escolhas. Simplicidade, respeito, solidariedade e sintonia com o tempo presente são alguns dos sentimentos despertados quando penso em vocês.

Ao meu companheiro de sonhos e de todos os momentos *Marcelo Netto do Carmo*: imprescindível sua participação em minha vida! Muito obrigada pelo apoio incondicional.

À Professora *Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade*: a experiência de ter sido orientada por você anteriormente no mestrado me tornou exigente com a qualidade da pesquisa; conseqüentemente nunca imaginei esse processo do doutoramento sem você e seu marcante entusiasmo e competência. Muito obrigada Ana!

À *Ruth Minamisava*: "A gente não faz amigos, reconhece-os" (Vinicius de Moraes). Entendo que ao longo de nossas vidas pessoas se tornam importantes... e assim é minha história com você Ruth. A sua generosidade consegue ser ainda maior que o seu admirável conhecimento científico. Muito obrigada!

Ao amigo e Professor *Otaliba Libânio de Moraes Neto*: a história do meu doutorado começou com uma ida a Brasília em busca dos bancos do SIH-SUS e o contato mais uma vez era você! Na verdade, o aprendizado tem sido contínuo. Obrigada pelo incentivo.

À Professora *Ana Luiza Bierrenbach*: Obrigada por suas aulas impecáveis e pelo compartilhamento dos seus profundos conhecimentos epidemiológicos.

À *Gabriela Policena*, que de forma tão paciente, me fez perder o medo dos bancos do SIH-SUS e seus milhões de registros. Obrigada pela presença constante ao longo deste trabalho.

À Professora *Eleuse Machado de Brito*: minha musa inspiradora, cujos passos segui na minha trajetória profissional. Nenhuma palavra pode expressar completamente minha admiração, amor e respeito. Obrigada pelo exemplo de integridade, humanidade e alegria de viver.

Ao amigo *Solomar Martins Marques*: daqueles amigos cuja simples lembrança nos faz bem e nos conforta.

Ao meu eterno grupo (*Operação de Integração Comunitária*): reencontrar vocês depois de tempos me deixaram muito mais feliz! Nossas conversas com a comunidade de Lua Nova muito influenciaram minha prática médica. Obrigada!

Ao grande amigo *Sérgio Norio Nakamura* que em todas as horas atendeu prontamente as solicitações e apoiou este trabalho.

Ao professor *João Bosco Siqueira* pelos tantos ensinamentos e disponibilidade. Obrigada.

Ao meu irmão e amigo *Marcus Alexandre* pelo apoio e “socorros” imediatos quando das panes sofridas pelo “bicho-computador”. Minha eterna admiração e orgulho pelo seu desprendimento e capacidade de servir. Muito obrigada.

À minha muito querida prima *Reni Jacob* sempre ao meu lado nas alegrias e dificuldades dessa jornada.

À toda *Equipe Pneumogyn* (IPTSP-UFG) representados por *Roberto Dias* que tornou possível a realização deste projeto.

Às colegas de doutorado: *Ana Lúcia Sartori, Sabrina Sgambatti*, obrigada por todos os momentos de aprendizagens compartilhados.

Ao professor *Elier Broche Cristo* que de forma gentil e eficiente sempre nos atendeu.

A todos os colegas do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFG representados por *Alessandra Naguettini, Maria Helena, Flávio Henrique* que me apoiaram em todos os momentos que precisei. Muito obrigada.

À todas as instituições que foram parceiras nesta pesquisa: especialmente *o Ministério da Saúde do Brasil e Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia*.

*"Não é a dívida, mas a certeza que
enlouquece..."*

Friedrich Nietzsche

SUMÁRIO

	Pág.
DEDICATÓRIA	v
AGRADECIMENTOS	vi
SUMÁRIO	ix
TABELAS, FIGURAS E ANEXO	Xi
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1 Pneumonia adquirida na comunidade: impacto na saúde pública e a iniquidade de distribuição da carga	1
1.1.1 Desafio do diagnóstico etiológico da pneumonia	3
1.1.2 Papel do <i>Streptococcus pneumoniae</i> na morbi-mortalidade por pneumonia	5
1.2 Vacinas contra o pneumococo: uma estratégia para prevenção e controle das doenças pneumocócicas	6
1.2.1 Vacina pneumocócica e diferentes esquemas vacinais propostos	14
1.2.2 Racional para avaliação do impacto da introdução das PCVs nos diferentes cenários	15
1.3 Estudos de base populacional para estimativa da carga da pneumonia	17
1.3.1 Utilização de grandes bases de dados secundários como fonte de informações sobre morbidade hospitalar por pneumonia	18
1.3.2 Estudo de séries temporais interrompidas para avaliação de impacto de vacinas	19
2 JUSTIFICATIVA	20
3 OBJETIVOS	22
4 METODOLOGIA DO PRIMEIRO ARTIGO	23
4.1 Desenho e período do estudo	23
4.2 População de estudo e área	23
4.3 Intervenção avaliada	24

4.4	Fonte de dados	24
4.4.1	Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS)	24
4.4.2	Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC)	24
4.4.3	Sistema de Informações do PNI	25
4.5	Variáveis de estudo e definição de caso	25
4.6	Coberturas vacinais	26
4.7	Processamento dos dados	26
4.8	<i>Linkage</i> para exclusão de registros duplicados do SIH-SUS	27
4.9	Análise dos dados	28
4.10	Aspectos éticos do estudo	30
5	PRIMEIRO ARTIGO	31
6	METODOLOGIA DO SEGUNDO ARTIGO	40
6.1	Desenho e área do estudo	40
6.2	População do estudo	40
6.3	Fontes de dados	40
6.4	Intervenção estudada	41
6.5	Definições de casos	41
6.6	Processamento e análise dos dados	41
7	SEGUNDO ARTIGO	46
8	DISCUSSÃO	72
9	CONCLUSÕES	76
	REFERÊNCIAS	77

TABELAS, FIGURAS E ANEXO

		Pág.
Tabela 1	Estudos de avaliação de impacto das vacinas pneumocócicas conjugadas nas hospitalizações por pneumonia de todas as causas	10
Tabela 2	Objetivos e racional para avaliação do impacto das vacinas pneumocócicas conjugadas	16
Figura 1	Cenário atual de introdução da PCV no mundo	12
Figura 2	Projeção de introdução da PVC	13
Anexo	Parecer do Comitê de Ética	88

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DPI	Doença pneumocócica invasiva
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IPTSP	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAHO	Organização Panamericana de Saúde
PCV	Vacina anti-pneumocócica conjugada
PCV7	Vacina pneumocócica conjugada 7 valente
PCV10	Vacina pneumocócica conjugada 10 valente
PCV13	Vacina pneumocócica conjugada 13 valente
PCV15	Vacina pneumocócica conjugada 15 valente
PNI	Programa Nacional de Imunização
PPV23	Vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

INTRODUÇÃO: As pneumonias contribuem com alta carga de morbimortalidades em todo mundo. No Brasil, a vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10) foi introduzida na rotina de imunização da infância em março de 2010. Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da vacinação nas taxas de hospitalizações por pneumonia no Brasil no curto e médio prazo do início da vacinação.

METODOLOGIA: Dois estudos de séries temporais interrompidas foram conduzidos. O primeiro avaliou o efeito direto da vacinação em cinco capitais brasileiras (Belo Horizonte, Curitiba, Porto Alegre, São Paulo e Recife) e foi conduzido após um ano de introdução da PCV10 no país. O segundo estudo avaliou o impacto direto e indireto (população não vacinada) da vacinação em todo país e foi conduzido três anos após sua introdução. Os dados de hospitalizações foram obtidos do Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS) de 2005 a 2013. O desfecho principal foi a taxa mensal de hospitalização por pneumonia definida pelos códigos J12-J18 da CID10. As taxas de hospitalizações por malformações congênitas e causas não respiratórias foram utilizadas como grupos de comparações. A análise de série temporal utilizou um modelo de regressão linear generalizado. As taxas de hospitalizações por pneumonia observadas no período pré-PCV10, ajustadas por tendência secular e sazonalidade, foram utilizadas para estimar as taxas no período pós-PCV10. O impacto da vacinação para cada faixa etária foi calculado como o percentual de mudança nas taxas de hospitalizações, dividindo-se as taxas observadas pelas taxas previstas do período pós PCV10, menos um. Os respectivos IC95% e os valores de p foram apresentados. O número de hospitalizações por pneumonia evitadas após três anos de vacinação foi estimado pela diferença entre os números de hospitalizações por pneumonia previstos e observados no período pós-vacinação.

RESULTADOS: Após um ano de introdução da PCV10 no Brasil, observou-se significativo declínio nas taxas de hospitalizações por pneumonia em crianças de 2 a 23 meses em três das cinco capitais estudadas: Belo Horizonte (28,7%), Curitiba (23,3%), e Recife (27,4%). Após três anos da introdução da PCV10, 461.519 hospitalizações por pneumonia foram evitadas no Brasil e um significativo declínio nas taxas de pneumonia foi observado em indivíduos não vacinados de 5 a 39 anos variando de 14,1% a 17,4% ($p < 0,05$). No entanto, observou-se um aumento significativo (9,9%, $p = 0,004$) nas taxas de hospitalizações por pneumonia para idosos ≥ 65 anos.

CONCLUSÕES: A vacinação com a PCV10 foi associada à significativa redução das hospitalizações por pneumonia na infância. Adicionalmente, o estudo evidenciou importante redução das hospitalizações por pneumonia em grupos etários não vacinados, sinalizando efeito indireto conferida pela vacina. A tendência de aumento das hospitalizações por pneumonias em idosos necessita de investigações para elucidação dos fatores envolvidos nesse fenômeno.

Palavras-chaves: vacina pneumocócica 10 valente, hospitalização, pneumonia, análise de série temporal interrompida, vacinação, efeito de rebanho.

ABSTRACT

BACKGROUND: Pneumonia causes substantial morbidity and mortality in all age groups around the world. The 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) was introduced into the routine infant immunization in Brazil, free of charge, in March 2010. The aim of this study was to evaluate the impact PCV10 vaccination on rates of all cause pneumonia hospitalizations one year and three years after its introduction in Brazil.

METHODS: We conducted two interrupted time series analysis studies. The first evaluated only the direct effect of PCV10 vaccination, in five Brazilian cities (Belo Horizonte, Curitiba, Porto Alegre, São Paulo and Recife), and was conducted one year after starting the vaccination. The second study evaluated the direct and indirect impact (individuals not vaccinated) of PCV10 vaccination in Brazil, and was conducted three years after vaccination. We used data from the Brazilian Hospitalization System from 2005-2013. The main outcome was monthly rates of all-cause pneumonia hospitalizations identified by ICD-10 codes J12-J18. We used hospitalization rates for congenital malformations and non-respiratory causes as a comparison groups. The time-series analysis was based on a generalized linear model. Pneumonia rates observed in the pre-vaccination period were used to estimate the hospitalization rates in the post-vaccination period of each study, adjusting for seasonality and secular trends. To estimate the direct (2-23 months of age) and indirect (≥ 5 years of age) impact of PCV10 vaccination, we calculated the percentage change in hospitalization rates, as the observed divided by the predicted rates of hospitalization in the post-intervention period minus one, with respective 95% CI and p values. The number of all-cause pneumonia hospitalizations averted by vaccination was calculated taking into account the difference between the predicted and observed number in the PCV10 post vaccination period.

RESULTS: One year after introduction of PCV10 in Brazil, significant declines in hospitalizations for pneumonia in children aged 2-23 months were noted in Belo Horizonte (28.7%), Curitiba (23.3%), and Recife (27.4%). After three years of the introduction of PCV10, 461,519 pneumonia hospitalizations were averted in Brazil, and a significant decrease in rates of pneumonia hospitalization was observed in unvaccinated individuals aged 5-39 years, ranging from 14.1-17.4% ($p < 0.05$). In contrast, an increased trend in pneumonia hospitalizations ($p = 0.004$) was observed for elderly (≥ 65 years).

CONCLUSION: Vaccination with PCV10 in Brazil was associated with reduction of pneumonia hospitalizations in vaccinated individuals. Herd effect was observed in individuals aged 5-39 years after three years of vaccination. Potential reasons for the increased trend in pneumonia hospitalization rates in the elderly should be investigated.

KEY WORDS: 10 valent pneumococcal vaccine, hospitalization, pneumonia, interrupted time-series analysis, vaccination, herd effect.

1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Pneumonia adquirida na comunidade: impacto na saúde pública e a iniquidade de distribuição da carga

Infecções agudas do trato respiratório inferior são a primeira causa de morte em regiões de baixa renda e a terceira nos países de média renda como o Brasil (WHO, 2012c). A principal expressão clínica dessas infecções é a pneumonia que registra maior incidência e potencial de gravidade nos extremos da vida (Jackson *et al.*, 2004; Greenwood *et al.*, 2007; Scott, 2007; Black *et al.*, 2010).

Nos países de alta renda, a pneumonia persiste como um dos principais motivos de hospitalizações e atendimentos ambulatoriais na infância, aumentando substancialmente o risco de desenvolvimento de doenças pulmonares crônicas na vida adulta (Valery *et al.*, 2004; Zhou *et al.*, 2007). No entanto, a iniquidade na distribuição da carga da pneumonia no mundo é evidente. Apenas 15 países de baixa renda concentram três quartos das mortes por pneumonia (Walker *et al.*, 2013). Uma grande proporção dessas mortes ocorre impulsionada por dificuldades relacionadas ao acesso aos serviços de saúde e às novas tecnologias de saúde (Lutfiyya *et al.*, 2006). Estimativas globais apontam a ocorrência de cerca de 120 milhões de novos episódios de pneumonia em menores de 5 anos e 11,9 milhões de hospitalizações em 2010 (Nair *et al.*, 2013; Walker *et al.*, 2013).

Na América Latina, a carga da pneumonia é também relevante, com a morbidade em geral variando de 192.761 a 318.238 casos por ano em menores de 5 anos (de Quadros, 2009). A incidência de pneumonia confirmada por radiografia de tórax para o período 2000-2002 na Argentina foi de 2.422/100.000 em menores de 2 anos, e no Uruguai, de 1.692 a 1.839/100.000 para crianças menores de um ano no mesmo período (Tregnaghi *et al.*, 2006; Hortal *et al.*, 2007).

A estreita relação entre condições de vida e incidência de pneumonia na infância é bem estabelecida, pois nesse ciclo da vida os determinantes biológicos de mortalidade e morbidade estão fortemente ligados às condições externas, socioambientais (Chiesa *et al.*, 2008). Os fatores de risco biológico comumente relacionados a maior incidência de

pneumonia na infância são idade, desnutrição, baixo peso ao nascer, desmame precoce, comorbidades (HIV+) e aglomeração familiar ou frequência à creche (de Andrade *et al.*, 2004). A situação de desigualdade social das populações destaca-se como importante fator de risco associado à ocorrência de pneumonia (Thorn *et al.*, 2011). O desenvolvimento de estratégias voltadas para a minimização desses fatores, entre eles, a desigualdade de renda, parecem ser fundamentais para a redução da carga da pneumonia em locais de média e baixa renda (Campbell e Nair, 2015).

No Brasil, a incidência da pneumonia é alta em todas as idades, com uma acentuada carga da doença nos primeiros anos de vida. No ano de 2007, a incidência anual de hospitalizações por pneumonia foi maior nas regiões Norte e Sul do país, entre menores de um ano (5.500 por 100.000) (Berezin *et al.*, 2012). Nas capitais brasileiras não tem sido diferente para a população menor de 2 anos: Belo Horizonte e São Paulo apresentaram uma média anual de hospitalizações por pneumonia de 1.643/100.000 crianças e 1.247 por 100.000, respectivamente, no período de 2005 a 2009. Em Curitiba (790/100.000) e Porto Alegre (863/100.000), apesar de menores do que as de Belo Horizonte e São Paulo, as taxas de hospitalizações por pneumonia também foram altas nesse mesmo período (Afonso *et al.*, 2013). Dados primários do município de Goiânia revelaram alta incidência de pneumonia com opacidade alveolar (3.428/100.000) para crianças de 28 dias a 36 meses em 2007-2009 (Andrade, Oliveira, *et al.*, 2012). Apesar do significativo declínio da mortalidade por pneumonia na infância observado de 1991 a 2007, os números de mortes por esse agravo permanecem inaceitáveis no Brasil (Rodrigues *et al.*, 2011).

Avanços substanciais ocorreram globalmente no manejo dos casos de pneumonia na infância, no entanto, muitas questões relacionadas à etiologia, às estratégias de prevenção e à maior acurácia na definição da carga da pneumonia permanecem na pauta das pesquisas (Madhi *et al.*, 2013; Nair *et al.*, 2013).

1.1.1 Desafio do diagnóstico etiológico da pneumonia

Pneumonias são causadas por vários patógenos virais e bacterianos, sendo comum a associação entre ambos. Embora os vírus sejam os mais frequentes agentes da pneumonia em todas as idades, as infecções bacterianas e as co-infecções viral-bacterianas estão mais relacionadas a casos graves (Nascimento-Carvalho *et al.*, 2008; Sun e Metzger, 2008). A precedência da infecção das vias aéreas por vírus é reconhecidamente um importante fator de risco para episódios secundários de pneumonia bacteriana nas diferentes idades. Estima-se que um terço das crianças hospitalizadas por pneumonia viral tenha infecção pneumocócica concomitante (Simonsen *et al.*, 2011). A concomitância de infecção viral e bacteriana, na vigência de pneumonia, propicia um aumento da gravidade dos casos, decorrente da inibição das defesas antibacterianas pulmonares (Sun e Metzger, 2008). Nesse sentido, a experiência acumulada com as pandemias de gripe de 1918 e 2009 sugere que exista mesmo uma cadeia temporal entre infecção pelo vírus da influenza e a pneumonia bacteriana, e muitas vezes culminando com óbito (Chien *et al.*, 2009).

Na infância, o vírus sincicial respiratório é o principal agente viral entre crianças hospitalizadas em diversos países, incluindo o Brasil, seguido do adenovírus, da influenza A e B e da parainfluenza (Wolf *et al.*, 2006; Nascimento-Carvalho *et al.*, 2008; Nair *et al.*, 2010; Ferone *et al.*, 2014). *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), seguido de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e os não sorotipáveis são os dois agentes bacterianos mais comuns de pneumonia em crianças menores de 5 anos, em regiões de baixa renda (Hortal *et al.*, 2007). Em grande parte das vezes, são esses agentes bacterianos os que mais contribuem para as mortes por pneumonias (PAHO, 2009). *Mycoplasma pneumoniae* é também um importante agente de pneumonia atípica em crianças mais velhas (Michelow *et al.*, 2004).

A baixa especificidade do diagnóstico etiológico da pneumonia compromete não só o manejo de caso, mas também os estudos epidemiológicos (Virkki *et al.*, 2002). A confirmação do diagnóstico etiológico da pneumonia no âmbito da coletividade é fundamental para a implementação de estratégias de prevenção, tais como as vacinas (Shoham *et al.*, 2005; Melegaro *et al.*, 2006; Bradley *et al.*, 2011). A estimativa da carga

da pneumonia depende da acurácia dos dados coletados, que por sua vez é comprometida pela falta de um consenso quanto ao melhor método diagnóstico e pela ausência de sistema de vigilância de rotina para pneumonia nos países mais pobres.

Um importante aspecto limitante do isolamento do agente diz respeito à patogênese da pneumonia bacteriana. Aproximadamente 80% dos casos de pneumonia bacteriana não estão associadas à bacteremia; ocorrem por aspiração de secreção de nasofaringe contendo patógenos colonizadores que, dessa forma, atingem as vias aéreas inferiores sem atingir a corrente sanguínea (O'Brien *et al.*, 2009). O agente etiológico da pneumonia pode não ser identificado em virtude de fatores como a multiplicidade de organismos causadores e dificuldades técnicas de isolamento dos microrganismos envolvidos (Juven *et al.*, 2000). Os métodos microbiológicos de cultivo do patógeno no sangue proporcionam um baixo isolamento bacteriano em pacientes com antibioticoterapia prévia. Além disso, procedimentos inadequados nas etapas de coleta, transporte e cultura também contribuem para uma menor detecção do agente bacteriano (Juven *et al.*, 2000; Bogaert *et al.*, 2004; Cardoso *et al.*, 2008). Os métodos de imunologia (detecção de antígenos), apesar de promissores para um diagnóstico mais específico da etiologia da pneumonia, são de custo elevado para a saúde pública (Dowell *et al.*, 2001; Le Monnier *et al.*, 2006; Casado Flores *et al.*, 2010). A realização de aspirado pulmonar é considerado o padrão ouro na determinação do agente causador do episódio de pneumonia, no entanto, por sua natureza invasiva, o procedimento é pouco utilizado na prática e tem indicações restritas a situações específicas (WHO, 2007).

As dificuldades apresentadas justificam o número relativamente limitado de estudos de mensuração da carga da pneumonia com isolamento do agente etiológico. Todavia, a incidência da pneumonia segundo o agente etiológico definido, reflete apenas a ocorrência de casos de pneumonia com bacteremia, podendo levar à subestimativa da carga da pneumonia bacteriana em uma população.

1.1.2 Papel do *Streptococcus pneumoniae* na morbimortalidade por pneumonia

Pneumococo é uma bactéria diplococo Gram positiva com mais de 90 sorotipos antigenicamente distintos (Weiser, 2010). Entre os sorotipos mais comuns identificados, 23 são responsáveis por cerca de 75% das doenças invasivas em crianças nos diferentes continentes (Joloba *et al.*, 2001; Weinberger *et al.*, 2010). Pneumococo é, portanto, o agente etiológico de doenças com alto potencial de gravidade, como meningite e sepse. No entanto, a pneumonia sem bacteremia é a mais frequente causa de hospitalizações por doença pneumocócica, além de ser a mais associada à causa de mortes de crianças nos países de baixa renda (Juven *et al.*, 2001; Bustreo *et al.*, 2015). Globalmente, são estimados por ano cerca de 14,5 milhões de episódios de doenças pneumocócicas graves na infância seguidos de 826.000 mortes (O'Brien *et al.*, 2009).

O pneumococo também figura entre os principais agentes etiológicos da pneumonia na população adulta. Uma revisão sistemática realizada na América Latina estimou a proporção de 17% de pneumonia pneumocócica em adultos, e de 41% em crianças (Constenla, 2007). São poucos os estudos brasileiros de pneumonia com isolamento do agente etiológico. No entanto, em dois desses estudos, o pneumococo foi o agente bacteriano mais frequente em menores de 5 anos hospitalizados por pneumonia (Nascimento-Carvalho *et al.*, 2001; Andrade, Arguedas, *et al.*, 2012).

A resistência bacteriana do pneumococo à penicilina e a outros antibióticos tem sido identificada em muitas populações e em diferentes idades (Marchese *et al.*, 2000; Decousser *et al.*, 2004). No Brasil, na cidade de Goiânia, a resistência à penicilina detectada em menores de 2 anos foi de 13,3%, e a maioria dos sorotipos resistentes estão incluídos na vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10) (Andrade, Arguedas, *et al.*, 2012). A relevante carga da doença pneumocócica, aliada à sua gravidade e resistência antimicrobiana, tem impulsionado nas últimas três décadas a busca de medidas preventivas mais efetivas e de amplo alcance, destacando-se entre elas as vacinas pneumocócicas.

1.2 Vacinas contra o pneumococo: uma estratégia para prevenção e controle das doenças pneumocócicas

As vacinas contra os principais agentes envolvidos nas doenças bacterianas invasivas tornaram-se importantes aliadas na prevenção do adoecimento e morte de crianças (Madhi *et al.*, 2008). São dois os tipos de vacinas disponíveis contra o pneumococo: a vacina de polissacarídeo 23 valente (PPV23) e a vacina pneumocócica conjugada (PCV) (Fry *et al.*, 2002). A PPV23 foi licenciada em 1983 e indicada como agente imunizante contra infecções causadas por qualquer um dos 23 sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluídos na vacina (Ortqvist *et al.*, 1998). No entanto, a vacina polissacarídea mostrou-se pouco eficaz na população de menores de 2 anos que concentra a maior carga das doenças pneumocócicas. A solução encontrada foi o desenvolvimento de nova vacina pneumocócica associada a uma proteína carreadora a fim de aumentar a resposta imunológica e induzir memória duradoura nessa faixa etária (Beall, 2007; Russell *et al.*, 2010).

Com esse intuito, a vacina conjugada pneumocócica 7 valente (PCV7) foi inicialmente introduzida na rotina de imunização da infância nos Estados Unidos (FDA, 2000). Os sorotipos incluídos na vacina PCV7 foram: 4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C e 6B, conjugados a uma proteína carreadora variante da toxina diftérica (WHO, 2007). Concebida para a redução das doenças pneumocócicas invasivas (DPI), a vacinação com a PCV7 revelou, desde o início, efeito significativo de redução das pneumonias com e sem bacteremia (Hansen *et al.*, 2006; Pavia *et al.*, 2009).

Adicionalmente, a vacinação com a PCV7 nos EUA mostrou impacto em outras faixas etárias não alvo da vacina (Grijalva *et al.*, 2007; CDC, 2009; Simonsen *et al.*, 2011). A colonização da nasofaringe humana pelo pneumococo é pré-requisito para o desenvolvimento das doenças pneumocócicas (Weiser, 2010). Quando a colonização da nasofaringe ocorre sem sintomas ou doença, é conhecida como estado de portador. A partir da nasofaringe, o pneumococo pode atingir locais estéreis do organismo humano, como o pulmão e desencadear doença. O estado de portador é, portanto, muito importante na história natural da doença pneumocócica (Bogaert *et al.*, 2004). O efeito de rebanho ou indireto é explicado pela redução da colonização da nasofaringe pelos

sorotipos vacinais em crianças vacinadas com conseqüente redução da transmissibilidade do pneumococo para pessoas não vacinadas (Whitney *et al.*, 2003; CDC, 2005).

Vários países relataram experiências bem sucedidas da introdução da vacina PCV7 na rotina de imunização da infância. O Uruguai, primeiro país da América Latina a incorporar a PCV7 em seu programa nacional de imunizações, mostrou significativa redução da DIP e da hospitalização por pneumonia após um ano da introdução da PCV7 (Pirez *et al.*, 2011).

No Brasil, a PCV7 foi a única vacina disponível na rede privada e nos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIEs) da rede pública de 2001 até março de 2010; nesses locais, somente crianças com alto risco de infecção pneumocócica recebiam gratuitamente a vacina (Ministério da Saúde, 2006). A cobertura vacinal da PCV7 registrada no período foi muito baixa para o país. Os sorotipos de pneumococo mais prevalentes em uma população podem variar segundo a idade, o tipo de doença, a resistência microbiana e a região geográfica (Hausdorff *et al.*, 2005). Dos sorotipos de pneumococo que compõem a PCV7, o 14 e o 6B são os mais prevalentes nas infecções invasivas pediátricas no Brasil (Nascimento-Carvalho *et al.*, 2001; Brandileone *et al.*, 2003).

Com a experiência exitosa da PCV7 na prevenção das doenças pneumocócicas, novas vacinas conjugadas foram desenvolvidas, incluindo mais sorotipos. A ampliação dos sorotipos contidos na vacina buscou uma maior redução da morbimortalidade pelo pneumococo. No ano de 2009, uma nova vacina pneumocócica conjugada, a 10 valente (PCV10), foi licenciada para uso em crianças no Canadá (Health Canada Drugs and Health Products, 2009) e Europa (European Medicines Agency, 2009). A PCV10 é composta pelos sorotipos contidos na PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) e adicionalmente pelos sorotipos 1, 5 e 7F (Prymula e Schuerman, 2009). Essa vacina utiliza a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável como carreador proteico para oito de seus sorotipos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F) e para os restantes (19F e 18C), a proteína carreadora de toxóide diftérico e de toxóide tetânico, respectivamente (Chevallier *et al.*, 2009).

Reconhecendo a importância das doenças pneumocócicas no Brasil, o Ministério da Saúde introduziu em março de 2010 a PCV10 no calendário básico de imunização do Programa Nacional de Imunizações (PNI) (Ministério da Saúde, 2010). A vacina encontra-se disponível gratuitamente nos serviços públicos de saúde de todo o país desde então. No Brasil, o sorotipo 1 adicionado na PCV10 tem sido associado a doenças pneumocócicas com maior gravidade (Brandileone *et al.*, 2003).

Em março de 2010, a vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13) foi licenciada nos Estados Unidos e substituiu a PCV 7 (FDA, 2010). A PCV13 contém, além dos sorotipos da PCV10, três outros sorotipos: 3, 6A e 19A (Khoie *et al.*, 2011). Nos EUA, a PCV13 substituiu a PCV7 na rotina de imunização na infância em 2010, e decorridos dois anos de sua introdução observou-se uma redução das hospitalizações por pneumonia em crianças alvo da vacina (21%) e em adultos (12%), sugerindo a ocorrência do efeito indireto (Simonsen *et al.*, 2014). A vacina PCV13, aprovada em um primeiro momento para uso em crianças, teve sua aprovação recentemente estendida para adultos a partir dos 50 anos, nos Estados Unidos e Brasil (ANVISA, 2010; Khoie *et al.*, 2011). A PCV13 mostrou-se eficaz na prevenção de pneumonia pneumocócica com bacteremia e sem bacteremia em idosos maiores de 65 anos (Bonten *et al.*, 2015). Atualmente a PCV13 é recomendada em série com a PPV23 para essa faixa etária (ACIP, 2012).

Estima-se que os sorotipos contidos na vacina PCV7, junto com os incluídos na PCV10 e PCV13, respondam por cerca 10 de milhões de episódios de doença pneumocócica no mundo e cerca de 600.000 mortes por ano (Johnson *et al.*, 2010). A inclusão das vacinas pneumocócicas conjugadas nos programas de imunizações tem sido recomendada como a principal estratégia de prevenção das doenças pneumocócicas em países de baixa renda, dado o seu substancial efeito e sua boa relação custo-efetiva (WHO, 2012b).

Uma revisão da literatura foi realizada para identificação dos artigos de avaliação de impacto das PCVs na pneumonia por todas as causas, publicados na língua inglesa de 2001 a 2015. Todos os estudos de base populacional identificados nas bases de dados indexadas ao portal PubMed foram incluídos. O seguinte algoritmo foi utilizado na busca:

("pneumococcal vaccines"[MeSH Terms] OR ("pneumococcal"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "pneumococcal vaccines"[All Fields] OR "pneumococcal"[All Fields]) AND "vaccines, conjugate"[MeSH Terms]) AND pneumonia [Title/Abstract] AND (hasabstract[text] AND ("2002/01/01"[PDAT] : "2015/06/01"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]).

A tabela 1 resume o impacto das PCVs na pneumonia em diferentes esquemas, de acordo com os critérios de busca realizada. A quase totalidade dos estudos é de países de alta renda, denotando a escassez deles em países de média e baixa renda. Além disso, poucos tiveram a pneumonia radiológica como desfecho. Como esperado, a população pediátrica foi a predominante, e na maioria das vezes a vacina estudada foi a PCV7, com esquema de dose 3+1. O desenho de estudo antes *versus* depois (comparação das taxas médias de pneumonia entre os períodos pré e pós-vacinação) foi empregado em sete dos 16 estudos, apesar de o desenho de séries temporais ser considerado mais robusto para a avaliação de impacto de vacina (Shumway e Stoffer, 2011).

Tabela 1 - Estudos de avaliação do impacto das vacinas pneumocócicas conjugadas nas hospitalizações por pneumonia, de base populacional.

Autor	País e Amostra	Esquema vacinal	Faixa etária	Delineamento e Análise	Pneumonia	Redução da pneumonia clínica e radiológica	Tempo em anos de uso PCV*
Scotta et al 2014	Brasil Nacional	3+1 PCV10	0-4 anos	Pré x pós Modelo linear dinâmico Percentual de redução	Clínica	12.7%	2
Berglund et al 2014	Suécia Distritos	2+1 PCV7/10/13	<2 anos	Série temporal Regressão binomial negativa Percentual de redução	Clínica	PCV7 23% PCV7/PCV13 21%	3
Angoulvant et al 2014	França Regional	2+1 PCV7/13	1mes-15 anos	Pré x pós Teste Cochran-Armitage para tendência Percentual de redução	Radiológica	< 2 anos 32% 2-5 anos 17% >5 anos /sem redução	1
Griffin et al 2014	EUA 1 estado	3+1 PCV7/13	<2 anos	Série temporal Regressão binomial negativa	Clínica	PCV 7: 72% PCV13: 27%	9
Hortal et al 2014	Uruguai 2 cidades	2+1 PCV7/13	<14 anos	Pré x pós Regressão binomial Percentual de redução	Radiológica	< 5anos 20,4% 5<14 anos p>0,05	5
Simonsen et al 2014	EUA Nacional	3+1 PCV13	Todas	Série Temporal Regressão binomial negativa	Clínica	<2anos: 21% 2-4anos: 17% 18-9anos: 12%	2
Afonso et al 2013	Brasil 5 capitais	3+1 PCV10	2-23meses	Série Temporal Regressão binomial negativa	Clínica	23,3% a 28,7%	1
Griffin et al 2013	EUA Nacional	3+1 PCV7 PCV13	Todas	Série temporal Regressão binomial negativa Percentual de redução	Clínica	<2anos :43% 2-4anos: 12% 75-84 anos: 13% >=85 anos: 23%	9
Elemraid et al 2013	Inglaterra Região Norte	2+1 PCV7	<5 anos	Pré x pós Regressão Poisson Teste Fisher Percentual de redução	Clínica	<2 anos 33,1% <5 anos 19%	3
Hortal et al 2012	Uruguai 2 cidades	2+1 PCV7	< 5 anos	Pré x pós Regressão binomial Percentual de redução	Radiológica	12-23 meses 44.9%	3
Simonsen et al 2011	EUA 10 estados	3+1 PCV7	Todas	Pré e Pós Regressão Poisson Percentual de redução	Clínica	<2 anos 26,6% 5-17 anos 12% 18-9 anos 29,%	6

Autor	País e Amostra	Esquema vacinal	Faixa etária	Delineamento e Análise	Pneumonia	Redução da pneumonia clínica e radiológica	Tempo em anos de uso PCV*
Jardine et al 2010	Austrália Nacional	3+0 PCV7	Todas	Serie temporal Regressão binomial negativa Percentual de redução	Clínica	<2 anos: 38% 2-4 anos: 29%	2
Koshy et al 2010	Inglaterra Nacional	2+1 PCV7	<15 anos	Pré x pós RR Percentual de redução	Clínica	19%	2
De Wals et al 2008	Canadá 1 estado	2+1 PCV7	<4 anos	Série temporal Regressão logística multivariada Percentual de redução	Clínica Radiológica	13% 32%	2
Nelson et al 2008	EUA	3+1 PCV7	<12 meses	Série temporal Regressão multivariada de Poisson Percentual de redução	Clínica	40%	4
Grijalva et al 2007	EUA Nacional	3+1 PCV7	Todas	Série Temporal Regressão linear segmentada	Clínica	<2 anos: 39% 18-9 anos: 16%	4

*PCV – vacina pneumocócica conjugada

Uma nova PCV, a PCV15, encontra-se em desenvolvimento, com a adição dos sorotipos 22F e 33F (Skinner *et al.*, 2011). Diante do elevado número de sorotipos conhecidos do pneumococo, já se discute a necessidade do desenvolvimento de uma vacina pneumocócica conjugada com cobertura do maior número de sorotipos possível (Rodgers e Klugman, 2011).

Apesar da disponibilização de diferentes tipos de PCVs, uma significativa desigualdade de acesso às vacinas pneumocócicas persiste entre as regiões de baixa e alta renda. Cerca de 10 a 20 anos separam muitos países de baixa renda da introdução das vacinas conjugadas nos países desenvolvidos (CDC, 2008). Os últimos anos têm sido mais promissores e indicam uma gradativa ampliação do número de países com a implantação da vacina PCV em seus programas de imunização. No final de 2012, 87 países haviam incorporado pelo menos uma vacina PCV em sua rotina de imunização da infância (O'Brien *et al.*, 2014). Em janeiro de 2015, o número de países subiu para 117 (Figura 1), com projeção otimista de ampliação da introdução no mundo nos próximos cinco anos (Figura 2).

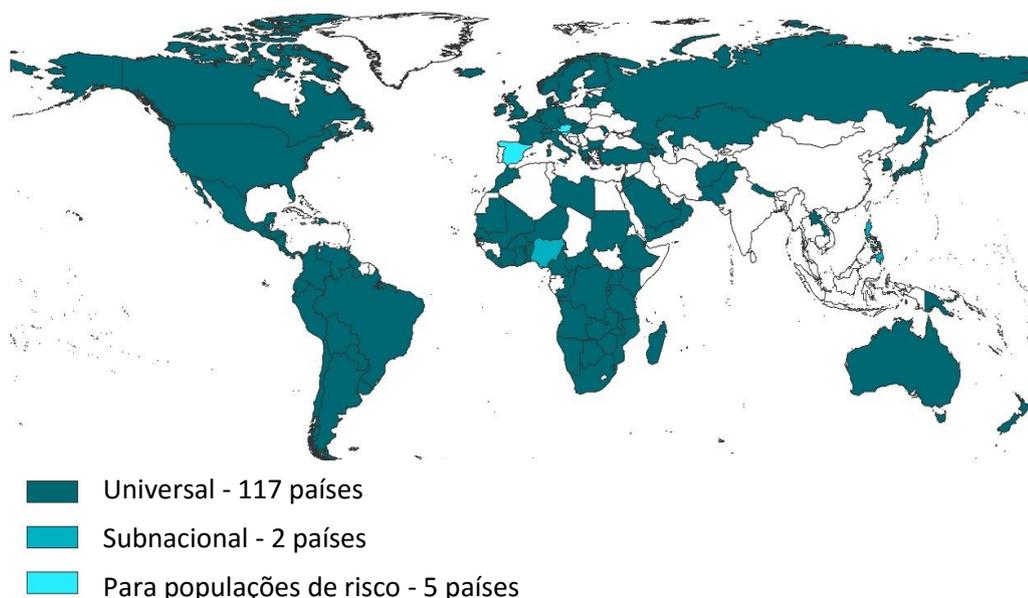


Figura 1. Cenário atual de introdução das PCVs nos diferentes continentes.

Fonte: Adaptado de International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIMS Report: Global Vaccine Introduction (International Vaccine Access Center, 2015)

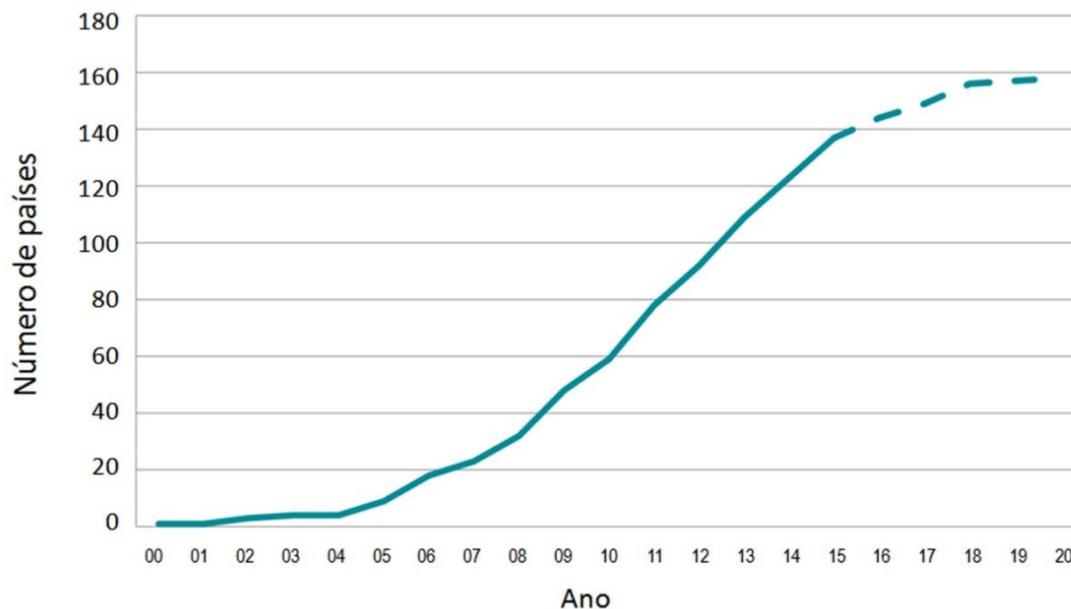


Figura 2. Projeção da introdução das PCVs nos próximos cinco anos

Fonte: Adaptado de International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. VIMS Report: Global Vaccine Introduction (International Vaccine Access Center, 2015)

Em países com maior tempo de introdução das PCVs na rotina de imunização, a ocorrência de infecções invasivas por sorotipos de pneumococos não contemplados na vacina tem chamado a atenção dos pesquisadores. Nos EUA, antes da introdução da PCV7, os sorotipos de pneumococos mais frequentemente isolados nas pneumonias eram o 6B, o 14 e o 19F; com o advento da PCV7, os sorotipos 1, 3, 5, 7F, 12 e 19A passaram a ser os mais isolados. Três desses integram a vacina PCV10 e cinco, a PCV13 (CDC, 2010; Chibuk *et al.*, 2010). O fenômeno de substituição dos sorotipos de pneumococo prevalentes pós-vacinação confirma a importância da vigilância contínua das pneumonias e DIP por pneumococo, após a disponibilização da vacina em condições programáticas (Hausdorff *et al.*, 2012; Feikin *et al.*, 2013).

1.2.1 Vacina pneumocócica e diferentes esquemas vacinais propostos

Para maior efetividade da vacina pneumocócica em diferentes cenários, devem ser levadas em conta questões como (i) a melhor vacina PCV a ser adotada; (ii) os sorotipos de pneumococos mais prevalentes no país; (iii) o número de doses a serem administradas; (iv) a idade de início da vacinação (Whitney *et al.*, 2014).

O alto custo da vacina tem limitado sua utilização em países de baixa renda e uma melhor relação custo-efetiva é frequentemente buscada. Entre as principais discussões acerca das PCVs destaca-se a possibilidade de uso de diferentes esquemas de doses vacinais nos programas de imunizações. O impacto da vacinação nas diferentes doenças pneumocócicas pode variar conforme o esquema vacinal utilizado (O'Brien *et al.*, 2014). Estudos sugerem que esquemas de doses (2+1), (3+0) ou (3+1) possuem impacto semelhante para DIP e pneumonia (Conklin *et al.*, 2014). Em relação ao efeito indireto para pneumonia, os esquemas com doses (2+1), (3+0) ou (3+1) também não mostraram diferença no impacto (Loo *et al.*, 2014).

É fundamental que a administração da PCV ocorra antes da idade de maior carga da doença, para se obter a proteção desejada. Há evidências de que regiões de baixa renda possuem picos de doenças pneumocócicas no primeiro ano de vida, muitas vezes no primeiro semestre, enquanto em regiões desenvolvidas, como os EUA, esses picos ocorrem mais tardiamente, no segundo ano de vida (Whitney *et al.*, 2014). Por essa razão, alguns países da África introduziram a vacina PCV mais precocemente, com seis semanas de vida, e com intervalo mínimo entre as doses de até 30 dias. No Brasil, o pico da incidência das doenças pneumocócicas ocorre no segundo semestre de vida (Andrade, Oliveira, *et al.*, 2012). Na cidade de Goiânia, recente avaliação de impacto da PCV10 no estado de portador em crianças vacinadas mostrou uma redução de *Streptococcus pneumoniae* por sorotipos vacinais, naquelas que receberam os esquemas 2p+0 e 3p+0 (Andrade *et al.*, 2014).

Em 2007, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou a utilização da PCV com o esquema de três doses primárias (3+0), sem a dose de reforço, para todos os países (WHO, 2007). Recentemente, nova recomendação da OMS aponta como efetivos

tanto o esquema de três doses primárias sem reforço (3+ 0) quanto o esquema primário de duas doses e um reforço (2+1) (WHO, 2012b). Alguns questionamentos permanecem em relação aos diferentes esquemas de vacinação, entre eles, a influência da dose de reforço na duração da imunidade. No entanto, é consenso a recomendação da aplicação de dose de reforço quando utilizado o esquema primário com duas doses (Loo *et al.*, 2014).

1.2.2 Racional para avaliação do impacto da introdução das PCVs nos diferentes cenários

O estudo do impacto de uma nova vacina em condições programáticas deve ser parte integrante da avaliação de sua introdução na rotina de imunização de qualquer país (WHO, 2012a). Apesar disso, são escassas as informações sobre o impacto das PCVs nos países de baixa e média renda. O racional para a análise de impacto de vacinas envolve não apenas questões epidemiológicas, mas também de logística dos programas de imunizações (Tabela 2).

Tabela 2. Objetivos e racional para avaliação do impacto das PCVs.

Objetivos	Racional
Mensurar o impacto da PCV na morbidade e mortalidade por doenças pneumocócicas após sua incorporação na rotina de imunização de diferentes locais	<ul style="list-style-type: none"> • O impacto da PCV sobre a mortalidade e morbidade verificada em ensaios clínicos podem não ser aplicáveis ao cenário do mundo real, onde podem ocorrer problemas na logística dos programas de vacinação (defeitos nas cadeias de frio, atraso vacinal, esquemas vacinais alternativos, etc). • Em alguns contextos, efeitos indiretos da PCV poderiam resultar em benefícios maiores do que os observados em ensaios clínicos. • Dados de impacto pós-introdução não existem ou são poucos em regiões onde a PCV não foi amplamente utilizada. • Avaliações econômicas que utilizam dados de impacto de saúde subsidiam a tomada de decisão e a definição de prioridades. • A mensuração de impacto de vacina pode embasar decisões racionais sobre implementação ou ampliação de coberturas vacinais. • Os estudos também podem contribuir para decisões de introduzir a PCV em outros países. • A efetividade de diferentes esquemas de imunização incluindo atraso vacinal ou vacinação incompleta não é bem conhecida. • Evidência de doença em curso, após a introdução de novas vacinas pode revelar fragilidades na logística do programa de vacina desde conservação até a cobertura.
Estabelecer padrões epidemiológicos da doença pneumocócica após a introdução da vacina	<ul style="list-style-type: none"> • Após a introdução de PCV podem ocorrer mudanças nos padrões da doença pneumocócica (idade, sorotipo, distribuição e resistência antimicrobiana). • Efeito indireto pode ser avaliado após a introdução da vacina e pode ser um componente importante de benefício global de um programa de vacinação.
Mensurar o impacto da PCV usada em condições programáticas no estado nutricional e morbidades por todas as causas (saúde infantil).	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenir episódios de doenças pneumocócicas podem ter maior efeito do que o esperado no desenvolvimento infantil, no crescimento e na saúde infantil como um todo tornando as crianças menos vulneráveis a doenças e desnutrição.

Fonte: Adaptado de Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination; Department of Immunization, Vaccines and Biologicals; World Health Organization, 2012. (WHO, 2012)

1.3 Estudos de base populacional para estimativa da carga da pneumonia

De maneira geral, as dificuldades relacionadas à precisão diagnóstica da pneumonia provavelmente justificam a carência de estudos abrangentes ou de base populacional sobre o tema. Nos países de baixa renda, os dados de morbidade para a pneumonia foram mais bem estabelecidos na população de crianças menores de cinco anos nas últimas décadas (Nair *et al.*, 2013).

A radiografia de tórax apresenta-se como uma boa alternativa para a estimativa da carga da pneumonia bacteriana e atualmente é considerada o melhor método disponível para o diagnóstico de pneumonia em estudos de maior abrangência (Lagos *et al.*, 2003; Arguedas *et al.*, 2012; Benavides *et al.*, 2012). A sua interpretação permite, na maioria das vezes, uma aproximação da verdadeira carga da pneumonia bacteriana na população estudada. Nesse contexto, o guia de padronização da interpretação da radiografia de tórax da OMS proporcionou um aumento da confiabilidade no diagnóstico da pneumonia definida radiologicamente (WHO, 2001). A padronização da interpretação de imagens radiológicas de pneumonia bacteriana instituída por esse manual possibilita a comparabilidade dos dados entre diferentes populações. A imagem de consolidação alveolar e/ou derrame pleural é interpretada como pneumonia de provável etiologia bacteriana.

Os ensaios clínicos para liberação de vacinas conjugadas (Hib e PCV) têm sido importantes fontes de informações sobre a etiologia e a carga da pneumonia. Muitos desses ensaios avaliaram a carga da pneumonia com diferentes pontos de definição: clínica, radiológica e ou laboratorial (Klugman *et al.*, 2003; Cutts *et al.*, 2005). No entanto, persiste a necessidade de melhor acurácia da mensuração da carga da pneumonia para o planejamento e a avaliação de impacto de estratégias de prevenção na maioria das populações.

1.3.1 Utilização de bases de dados secundários como fonte de informações sobre morbidade hospitalar por pneumonia

Os estudos de impacto das PCVs também têm contribuído para um maior conhecimento sobre a carga da pneumonia bacteriana, especialmente na população pediátrica. A análise de grandes bases de dados secundários mostrou-se muito útil como fonte de informação sobre a morbidade e mortalidade por pneumonia nos períodos pré e pós-intervenção com as PCVs (Koshy *et al.*, 2010; Simonsen *et al.*, 2014).

No Brasil, o Sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) constitui a principal fonte de morbidade hospitalar do país. Trata-se de um sistema de informações em saúde criado há cerca de três décadas e que registra mais de

10 milhões de hospitalizações por ano, o que corresponde a aproximadamente 72% das hospitalizações do país (IBGE, 2015). A autorização de internação hospitalar (AIH) é o instrumento de registro padrão das hospitalizações do SIH-SUS e utilizada por todos os hospitais ligados à rede SUS. O laudo fornecido pela AIH inclui dados do paciente, da anamnese, outros exames, condições físicas e situação do paciente que fundamentem a necessidade de hospitalização. Na fase inicial da internação, uma primeira hipótese diagnóstica deve ser incluída, podendo ser uma suposição definitiva ou não. No hospital, no fim do tratamento do paciente, registra-se a alta, ou a transferência do paciente; o óbito, quando ocorre; o diagnóstico final da hospitalização; e os procedimentos realizados. O processo realizado após a alta é seguido pela entrada dos dados no sistema SIH-SUS, com posterior divulgação *on-line* pelo site do DATASUS (Bittencourt *et al.*, 2006). O principal objetivo desse sistema de informações em saúde é o pagamento das despesas de hospitalizações financiadas pelo SUS em instituições públicas e conveniadas. No entanto, dada a sua abrangência, tem-se tornado importante fonte de dados epidemiológicos que indiretamente refletem a dinâmica da ocorrência de doenças na comunidade (Novaes *et al.*, 2011). Além disso, possibilita a avaliação de intervenções ou políticas públicas setoriais. Avanços importantes nos últimos tempos foram constatados nesse sistema de informações, entre eles: (i) uma melhoria na qualidade dos registros do SIH-SUS; (ii) maior disponibilidade dos dados por meio de acesso *on-line* livre; (iii) maiores níveis de desagregação dos dados, tornando-os mais adequados para análise.

1.3.2 Estudo de séries temporais interrompidas para avaliação de impacto das vacinas PCVs nas doenças pneumocócicas

Uma série temporal é uma sequência de dados obtidos em intervalos regulares de tempo, durante um período específico. Na série temporal interrompida os dados são coletados em vários pontos de tempo, antes e depois de uma intervenção, a fim de detectar se a intervenção provocou um efeito significativamente maior do que qualquer tendência secular subjacente. O desenho do estudo é referido como interrompido por causa da esperada interrupção na tendência da série histórica no período pós-intervenção (Shumway e Stoffer, 2011)

Na avaliação de impacto de vacinas, interessa estudar os efeitos da intervenção no nível coletivo ou agregado, comparando a variável de desfecho em um tempo pré e pós-intervenção. Em outras palavras, deseja-se comparar o que aconteceu depois que uma nova vacina foi introduzida em um programa de vacinação e o que iria ocorrer na ausência dessa intervenção. O estudo de série temporal é um dos desenhos que permitem essa comparação, e considerado um desenho robusto e uma boa opção para avaliação de impacto de vacina, mesmo na ausência de um grupo de comparação. No entanto, para maior acurácia dos resultados da análise de série temporal, é necessário que primeiramente seja modelado o fenômeno estudado, para fazer estimativas e avaliar quais os fatores que influenciaram o seu comportamento. Fatores como a tendência secular e a sazonalidade podem influenciar a série temporal e conseqüentemente os resultados do estudo, por isso devem ser avaliados e seu efeito, ajustado. Diferentes técnicas estatísticas estão disponíveis, e a escolha dependerá do modelo definido para a série e do tipo de série temporal analisada (Linden e Adams, 2011).

2 JUSTIFICATIVA

Em março de 2010, a vacina PCV10 foi disponibilizada para todas as crianças brasileiras menores de 2 anos com financiamento governamental. A introdução no país deu-se de forma gradativa no período de março a setembro, nos seguintes esquemas vacinais: (i) três doses primárias aos 2, 4 e 6 meses, mais um reforço dos 12 aos 15 meses (esquema 3+1); foram recomendados mais 2 esquemas durante a introdução da vacina (esquema "catch-up"): (ii) duas doses primárias para crianças de 7 a 11 meses de idade, mais um reforço aos 12-15 meses (2+1); (iii) outro esquema de uma dose única da vacina para crianças de 12 a 24 meses; nenhuma dose foi recomendada para maiores de 2 anos, segundo o PNI (Ministério da Saúde, 2010).

O método epidemiológico é reconhecidamente importante na geração de evidências em saúde (Secoli *et al.*, 2010). A parceria entre as instituições acadêmicas e os diversos níveis gestores do SUS tem sido fundamental para a construção de informações em saúde pautadas pela evidência científica. Esta investigação é fruto de uma parceria entre a Universidade Federal de Goiás e o PNI do Ministério da Saúde. A avaliação da tendência das hospitalizações por pneumonia no Brasil após a incorporação da PCV10 ao PNI, proporcionará informações úteis sobre a atuação da vacina nos casos de pneumonia com maior gravidade. As altas taxas de cobertura vacinal no país e a evidência do efeito da vacinação na redução do portador (Andrade *et al.*, 2014) são condições favoráveis para a observação do efeito de rebanho em faixas etárias não alvo do PNI.

Para estudar o impacto da PCV10 nas hospitalizações por pneumonia no Brasil foi escolhido um delineamento observacional. O desenho proposto é o mais factível de mensurar as mudanças na carga da pneumonia após a intervenção com a PCV10, de forma ampla, com maior rapidez e menor custo (Halloran, 2006). Além disso, os estudos observacionais são considerados os únicos capazes de detectar mudanças no longo prazo de início da vacinação, como efeito indireto (Hanquet *et al.*, 2013).

O efeito da PCV10 na DIP foi recentemente mostrado no Brasil e na Finlândia (Domingues *et al.*, 2014; Jokinen *et al.*, 2015). Após o primeiro ano da introdução da PCV10 no PNI do Brasil, dois estudos observacionais sobre pneumonia foram realizados utilizando dados do SIH-SUS, o primeiro citado como produto da presente

tese de doutorado (Afonso *et al.*, 2013; Scotta *et al.*, 2014). Decorridos mais de três anos de vacinação com a PCV10 no Brasil, há a necessidade de se reavaliar não somente a sustentabilidade do seu efeito direto em crianças vacinadas, mas também o seu possível efeito indireto em adultos e idosos não vacinados.

2 OBJETIVOS

Geral

Analisar o impacto da PCV10 nas hospitalizações por pneumonia na rede hospitalar do SUS, após sua introdução no PNI do Brasil.

Específicos

Avaliar a carga das hospitalizações por pneumonia no Brasil entre 2005 e 2013, por faixa etária.

Analisar o efeito direto da PCV10 nas hospitalizações por pneumonia em cinco capitais após um ano de sua introdução no PNI do Brasil.

Mensurar o impacto direto e indireto da vacinação com a PCV10 nas hospitalizações por pneumonia após três anos de sua introdução no PNI do Brasil.

3 METODOLOGIA DO PRIMEIRO ARTIGO

3.1 Desenho e período do estudo

Para avaliar o impacto direto da PCV10 nas hospitalizações de crianças de 2 a 23 meses conduziu-se um estudo quasi-experimental, com análise de série temporal interrompida. As taxas mensais de hospitalizações por pneumonia referentes ao período de janeiro de 2005 a agosto de 2011 foram o principal desfecho.

3.2 Área e população de estudo

A população estimada de crianças menores de 12 meses em 2010, foi de aproximadamente 2,8 milhões para o Brasil e a taxa de mortalidade infantil de 17 mortes por 1.000 nascidos vivos (DATASUS, 2013a; IBGE, 2013a). A população de estudo foi constituída por crianças de 2 a 23 meses de idade com registro de hospitalização no SIH-SUS. O estudo incluiu crianças residentes em cinco capitais brasileiras: Belo Horizonte, Curitiba, São Paulo, Porto Alegre e Recife. As capitais foram selecionadas com base na qualidade da vigilância epidemiológica e a partir de uma lista de dez capitais integrantes de um estudo caso-controle desenvolvido pelo Ministério da Saúde, com o intuito de avaliar o efeito da vacinação PCV10 sobre a DIP (Domingues *et al.*, 2014).

Para o presente estudo, os critérios para a exclusão das capitais no estudo de impacto da PCV10 das hospitalizações por pneumonia foram: cobertura vacinal inferior a 75% para primeira dose da vacina (série primária) e má qualidade dos dados secundários. Dessa forma, das dez capitais iniciais, três foram excluídas pelo primeiro critério e outras duas pelo segundo critério. As cinco capitais incluídas no estudo contabilizam 50% da população das 26 capitais e Distrito Federal e estão localizadas em três das cinco regiões administrativas do país.

3.3 Intervenção avaliada

A intervenção estudada foi a vacina PCV10 introduzida no PNI do Brasil, de maneira gradativa, entre março a setembro de 2010. A população alvo do PNI para a vacina foi constituída de crianças menores de 2 anos de idade. Anteriormente a 2010, nenhuma PCV havia sido incorporada à rotina de imunização do PNI. A avaliação da intervenção ocorreu um ano após o início da vacinação com a PCV10 no Brasil.

3.4 Fonte de dados

3.4.1 Sistema de Informações de Hospitalizações do SUS (SIH-SUS)

Os bancos de dados do SIH-SUS foram utilizados como fonte de dados secundários para a identificação das hospitalizações. A obtenção dos bancos com dados nominais deu-se no Ministério da Saúde, com extração feita em dezembro de 2011. O SIH-SUS responde por cerca de 60% a 80% das internações para as capitais incluídas nesse estudo (IBGE, 2010).

3.4.2 Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC)

Os números anuais de nascidos vivos de 2005 a 2010 foram obtidos no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos do Ministério da Saúde (SINASC) (DATASUS, 2013b) e usados para estimar a população mensal de crianças de 2-23 meses de idade para o período de 2005 a 2011. A estimativa foi feita por interpolação com o modelo de crescimento exponencial para os dados anuais.

3.4.3 Sistema de Informações do PNI

Dados de cobertura da PCV10 de cada capital foram obtidos a partir do banco de dados de cobertura vacinal informados pelo PNI do Ministério da Saúde e disponibilizados para todos os municípios do país (DATASUS, 2015).

3.5 Variáveis do estudo e definição de caso

As variáveis do SIH-SUS utilizadas foram: nome do paciente, data de admissão e alta, data de nascimento, endereço residencial, código do hospital e diagnóstico principal. As causas de hospitalizações das crianças de 2 a 23 meses de idade foram identificadas no banco do SIH-SUS pela codificação da Classificação Internacional de Doenças, CID10 (WHO, 2010), registrada no campo "diagnostico principal" da alta. Os códigos utilizados da CID10 foram: pneumonia por todas as causas (J12- J18), bronquiolite (J21), causas respiratórias (J00- J99), causas não respiratórias (exceto J00- J99), e todas as causas (todos os códigos da CID10).

Considerando que a pneumonia nosocomial é mais propensa a ser registrada como um diagnóstico secundário de alta, apenas o diagnóstico principal da doença foi utilizado na análise dos casos de pneumonia. O número de casos de pneumonia registrados apenas no diagnóstico secundário foi praticamente zero para todas as cidades, exceto São Paulo. Nessa cidade, foram registrados 1.864 diagnósticos secundários de pneumonia em 27.182 diagnósticos principais de pneumonia (6%), o que não afetaria os resultados obtidos. Casos de pneumonia pneumocócica (J13) codificado no SIH-SUS representaram apenas 0,06% dos casos de pneumonia, provavelmente pelas dificuldades existentes para o isolamento do agente etiológico.

3.6 Coberturas vacinais

No Brasil, o PNI existe desde 1973 e ao longo das décadas caracterizou-se pelas altas taxas de coberturas vacinais nos municípios brasileiros. A vacinação com a PCV10 teve início em março de 2010 em quatro das capitais selecionadas para o estudo, exceto Porto Alegre, onde começou em junho de 2010.

Dados do numerador para o cálculo da cobertura vacinal são rotineiramente obtidos a partir do número de doses administradas nas salas de vacinação das unidades de saúde distribuídas pelas regiões do país, por tipo de vacina, idade do paciente e município. A cobertura da PCV10 no período estudado foi estimada para a série primária completa (três doses). Utilizou-se o número de terceiras doses mensais administradas em crianças menores de 1 ano de idade como numerador, dividido pelo número de nascidos vivos de cada capital (denominador) multiplicado por 100. Calculou-se a média móvel de ordem 3 para apresentar as taxas de cobertura vacinal. Esse cálculo foi feito para suavizar as flutuações de curto prazo de cobertura vacinal.

3.7 Processamento dos dados

Inicialmente foi realizada a unificação dos bancos de dados do SIH-SUS, conforme os seguintes passos: (i) padronização dos nomes das variáveis; (ii) padronização do formato das datas; (iii) exclusão dos registros de residentes em outros municípios. Posteriormente foram calculadas as idades dos pacientes e excluídos os menores de 2 meses e maiores de 23 meses de idade. A partir da data de internação foram extraídos o mês e o ano da internação. Também foi feita a exclusão do terceiro dígito da CID10 do variável diagnóstico principal. Foram então criadas as variáveis pneumonia, bronquiolite, causas respiratórias, doenças não respiratórias e todas as causas (1=presença do evento, 0=ausência do evento) e a variável capital (código do município).

3.8 *Linkage* para exclusão de registros duplicados do SIH-SUS

A estrutura do SIH-SUS permite que o mesmo episódio de hospitalização gere mais de um registro para um determinado paciente. Registros duplicados de hospitalizações são gerados, principalmente, quando o paciente permanece hospitalizado mais tempo do que o previsto para o diagnóstico apresentado. Para identificar e excluir registros de hospitalizações duplicados, utilizou-se um algoritmo de vinculação (*linkage*) determinística (Pacheco *et al.*, 2008).

Para melhorar a acurácia do *linkage*, inicialmente foi realizado o preparo do banco de dados, corrigindo erros específicos em nomes dos pacientes e datas de nascimento: todas as letras foram capitalizadas; acentos, preposições e pontuações removidos; erros tipográficos corrigidos; registros com nomes ignorados, excluídos; e datas, corrigidas. Com o mesmo objetivo, a seguir foi realizada uma codificação fonética dos nomes dos pacientes e dos logradouros de residência, transformando as variáveis em formato de texto para variáveis numéricas a partir de regras do sistema *soundex* da língua inglesa de 1918 (Russel e Odell, 1918). A rotina foi desenvolvida para tentar minimizar os erros causados pela grafia errada das palavras a partir da codificação dos fonemas. Foi atribuído um número identificador único para cada registro do banco SIH-SUS.

Posteriormente, foi aplicado um algoritmo de *linkage* para pareamento de registros de hospitalizações de um mesmo paciente, por meio de diversas combinações das seguintes variáveis: nome *soundex*, tamanho do nome *soundex*, nome comum, data de nascimento, mês/ano de nascimento, data de admissão, mês/ano de admissão, data de alta, mês/ano de alta, *soundex* de logradouro, CNES, município de residência, unidade da federação de residência. Os pares só foram pesquisados dentro de um mesmo município de residência. Não foram pareados registros com dados ausentes no nome do paciente ou na data de nascimento. Os registros do mesmo paciente foram ordenados por data de admissão hospitalar. Considerou-se que registros consecutivos do mesmo paciente com um intervalo de até 14 dias entre a alta e a reentrada ou nova internação constituíam o mesmo episódio de hospitalização (Lanata *et al.*, 2004). Para o conjunto

de registros de uma mesma internação e paciente, foi mantido no banco de dados o registro com a data de admissão mais antiga.

3.9 Análise dos dados

Após o *linkage* e excluídos os registros repetidos (mesmo paciente, mesma hospitalização), foi agregado o banco de dados por capital e mês/ano de hospitalização e somado o número de cada categoria de evento. Nesse banco de dados agregado, foram adicionadas as populações de 2 a 23 meses de idade por capital e mês/ano de hospitalização.

Cálculo das taxas de hospitalização: foram utilizadas, no numerador, o total de registros de cada evento separadamente (casos de pneumonia de todas as causas, bronquiolite, causas respiratórias, causas não respiratórias e todas as causas de internação) segundo mês/ano e capital de residência. No denominador, foram utilizadas as estimativas mensais de crianças de 2 a 23 meses. As taxas de hospitalização foram calculadas multiplicando-as por 100.000 crianças.

Na análise de séries temporais interrompidas, foram definidos três períodos: períodos pré-vacinação, transição e pós-vacinação. O período pré-vacinação foi de janeiro de 2005 a fevereiro de 2010 e teve 62 pontos (meses) no modelo final, à exceção de Porto Alegre que teve 65 pontos por causa de a introdução da vacina ter ocorrido três meses depois das demais capitais. Os quatro meses após a data de início da vacinação na rotina de imunização foram definidos como o período de transição. O período de pós-vacinação foi o tempo decorrido após o período de transição e compreendeu 14 pontos de tempo na análise (três a menos para Porto Alegre). O período de transição foi excluído da análise na comparação das taxas entre os períodos pré e pós-vacinação, embora seja mostrado nas figuras.

A análise das séries temporais das taxas de hospitalização por pneumonia e por causas não respiratórias foi baseada em um modelo de regressão linear generalizado que usou distribuição binomial negativa com uma função de ligação logarítmica e igual deslocamento para o log da população, dividida por 100.000 (McCullagh e Nelder, 1989). Análises residuais não apresentaram desvios significativos com o modelo

assumido. O principal desfecho foi a taxa de hospitalização por pneumonia de todas as causas. As variáveis explanatórias do modelo foram mês (para controle de sazonalidade), tendência linear ao longo do tempo (para controle de tendências pré-existentes ou secular) e uma variável igual a 1 para o período pós-vacinação e 0 para o período pré-vacinação. Depois da estimação dos modelos, dois resultados foram apresentados:

- 1) a variação percentual nas taxas de internação que comparou os períodos pré e pós-vacinação com seus respectivos valores de p e intervalo de confiança de 95% (IC95%);
- 2) um gráfico das taxas de hospitalizações com IC95% observadas e esperadas (preditas) por pneumonia, para o período pós-vacinação. As taxas preditas foram estimadas a partir das taxas do período pré-vacinação, considerando a ausência da intervenção com a PCV10. Nesse tipo de gráfico foi possível visualizar as taxas de hospitalização mensais por pneumonia observadas e as taxas esperadas ou preditas para o período pós-vacinação na suposta ausência de vacinação com a PCV10.

Para o ano de 2009 foi feita análise para cada capital comparando modelos com e sem a remoção dos meses de julho e agosto, na tentativa de reduzir o potencial viés resultante da epidemia de gripe H1N1. Foi realizada uma análise de série temporal separada para cada um dos eventos analisados, hospitalizações por pneumonia e causas não respiratória. O intuito foi comparar a variação percentual das taxas de internações por pneumonia nos períodos pré e pós-vacinação com as variações percentuais apresentadas pelas causas não respiratórias. Teoricamente, a variação percentual induzida pela vacinação com a PCV10 seria maior para as hospitalizações por pneumonia do que por causas não respiratórias, embora uma minoria de possíveis códigos de doenças pneumocócicas invasivas possa ter sido incluída em causas não respiratórias (como meningite). Uma variação percentual de internações por causas não respiratórias foi esperada como possível influência de outras medidas que também poderiam afetar concomitantemente a série temporal.

Os últimos três meses de registros de internações de crianças de 2 a 23 meses disponíveis nos bancos de dados do SIH-SUS foram excluídos do estudo (setembro-novembro 2011) para evitar o efeito de atrasos de notificações de internações no sistema que poderia estar presente no período pós-vacinação induzindo um número menor de

internações em meses mais recentes. Ainda para compensar esse efeito, foram calculadas as diferenças entre as variações percentuais nas taxas de hospitalização por pneumonia e as causas não respiratórias para cada cidade. A equidade das variações percentuais das taxas de hospitalização por pneumonia e causas não respiratórias foi testada por meio do teste de Wald (Sen *et al.*, 2010). As tendências temporais da bronquiolite e de todas as doenças respiratórias e as hospitalizações por todas as causas foram também mostradas para comparação.

O programa STATA (versão 12.0) foi utilizado para processamento e vinculação dos dados do SIH-SUS. Para a análise estatística, foi usado o programa R.

3.10 Aspectos éticos

A aprovação ética da pesquisa foi concedida pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil (nº 162.532).

Effect of 10-Valent Pneumococcal Vaccine on Pneumonia among Children, Brazil

Eliane Terezinha Afonso, Ruth Minamisava, Ana Luiza Bierrenbach, Juan Jose Cortez Escalante, Airlane Pereira Alencar, Carla Magda Domingues, Otaliba Libanio Morais-Neto, Cristiana Maria Toscano, and Ana Lucia Andrade

Pneumonia is most problematic for children in developing countries. In 2010, Brazil introduced a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) to its National Immunization Program. To assess the vaccine's effectiveness for preventing pneumonia, we analyzed rates of hospitalization among children 2–24 months of age who had pneumonia from all causes from January 2005 through August 2011. We used data from the National Hospitalization Information System to conduct an interrupted time-series analysis for 5 cities in Brazil that had good data quality and high PCV10 vaccination coverage. Of the 197,975 hospitalizations analyzed, 30% were for pneumonia. Significant declines in hospitalizations for pneumonia were noted in Belo Horizonte (28.7%), Curitiba (23.3%), and Recife (27.4%) but not in São Paulo and Porto Alegre. However, in the latter 2 cities, vaccination coverage was less than that in the former 3. Overall, 1 year after introduction of PCV10, hospitalizations of children for pneumonia were reduced.

Streptococcus pneumoniae infections are the leading cause of bacterial pneumonia, meningitis, and sepsis among children (1,2); in developing countries, these infections account for almost a half million deaths among children <5 years of age (3). In Brazil, the largest country in South America, the role of *S. pneumoniae* in pneumonia in children is considerable (4,5).

Author affiliations: Federal University of Goiás, Goiania, Goiás, Brazil (E.T. Afonso, R. Minamisava, A.L. Bierrenbach, O.L. Morais-Neto, C.M. Toscano, A.L. Andrade); Pontifical Catholic University of Goiás, Goiania (E.T. Afonso); Ministry of Health, Brasília, Brazil (J.J.C. Escalante, C.M. Domingues); University of Brasília, Brasília (C.M. Domingues); and University of São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil (A.P. Alencar)

DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1904.121198>

Brazil is composed of 5 administrative regions with different climatic and socioeconomic characteristics. In 2010, the estimated population of infants (children <12 months of age) was ≈2,800,000, and the infant mortality rate was 17 deaths per 1,000 live births (6,7). In Brazil, the main reason for hospitalization of infants is pneumonia (6).

Vaccination with pneumococcal conjugate vaccine (PCV) is a public health intervention to prevent pneumococcal disease. PCV has been in use since 2000, when a 7-valent vaccine (PCV7) was licensed in the United States for routine use in children. In 2010, PCV7 was replaced by a 13-valent vaccine. Recently, a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) was licensed in Brazil; this vaccine includes the same serotypes that are in PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), plus 3 more (1, 5, and 7F) (8).

In 2010, Brazil introduced PCV10 into its routine National Immunization Program. Previously, no PCV had been incorporated into the routine immunizations. The vaccination was introduced in all cities from March through September 2010; 3 doses (at 2, 4, and 6 months of age) plus 1 booster (at 12–15 months of age) were recommended. Two routine catch-up schedules were also in place: 1) two doses for children 7–11 months of age plus a booster at 12–15 months of age, and 2) one dose for children 12–24 months of age. PCV10 is not given to children >24 months of age (9).

In Brazil, vaccination of children with PCV10 is free through the National Unified Health System (10). By October 2011, the mean vaccination coverage rapidly reached 80% for a full primary series for children <12 months of age in >5,000 municipalities (Brazilian Ministry of Health, unpub. data).

Studies that assessed the effect of PCV7 found a statistically significant reduction in the overall incidence of

RESEARCH

invasive pneumococcal disease and hospitalizations for pneumonia among children <2 years of age shortly after the first year of vaccination (11–14). Our aim was to assess the effectiveness of PCV10 for reducing hospitalizations for all-cause pneumonia. We analyzed trends in rates of hospitalization for pneumonia among children soon after the introduction of PCV10 in Brazil. Ethical approval was granted by the Ethics Committee, Federal University of Goiás, Goiania, Brazil.

Methods

Data Sources

We conducted an interrupted time-series analysis by using individual-level secondary data from the Hospitalization Information System of the National Unified Health System from January 2005 through August 2011. The Hospitalization Information System records ≈75% of all hospitalizations in Brazil and 60%–80% of the hospitalizations for the cities in the analyses (15). During the study period, there were no major changes in the amount of hospital care provided by the National Unified Health System.

Variables in the Hospitalization Information System are demographics, date of admission/discharge, residential address, hospital code, and International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) codes for primary and secondary diagnoses. Because the Hospitalization Information System database is mainly used for reimbursement purposes, the likelihood that hospitalizations would be underreported and that data would be missing are small (16).

The structure of the Hospitalization Information System made it possible for 1 episode of hospitalization for a given patient to be recorded multiple times. Additional records might be generated when patients remain

hospitalized longer than anticipated. To avoid including duplicate records, we used a deterministic record linkage algorithm to find records for the same patient (17). We then considered that consecutive records of the same patient with a 14-day interval between discharge and reentry belonged to the same episode of disease (18).

We studied 5 state capital cities in Brazil: Belo Horizonte, Curitiba, Recife, São Paulo, and Porto Alegre (Figure 1). The cities were initially selected from a list of 10 cities participating in an ongoing case-control study evaluating the effect of PCV10 vaccination on pneumococcal disease. The selection of cities for the case-control study was based on data quality and willingness of the local surveillance teams to participate in the study. Of the initial 10 cities, 5 were excluded a priori from the time-series analysis; 3 cities had not reached vaccination coverage of at least 75% for the first dose of vaccine (primary series) 3 months after vaccine introduction, and 2 cities were excluded because of poor data quality in the initial descriptive analyses. The 5 chosen cities account for 50% of the population of the state capitals of the country and are located in 3 of the 5 administrative regions of the country.

The annual numbers of live births were obtained from the Live Birth Information System and used to calculate the annual population of children 2–24 months of age. The monthly population was calculated by interpolating an exponential growth model to the annual data.

Definitions

We identified Hospitalization Information System records of children 2–24 months of age who were hospitalized from January 2005 through July 2011 with specific ICD-10 codes: pneumonia (J12–J18), bronchiolitis (J21), respiratory causes (J00–J99), nonrespiratory causes, and all causes (19). We considered nosocomial pneumonia more likely to be reported as a secondary discharge diagnosis; therefore, only the primary diagnosis of the first record of each episode of disease was used in all data analyses.

In a descriptive analysis, which included only the pre-vaccination period, we obtained average annual numbers and rates of pneumonia hospitalizations for each city and the proportion of pneumonia out of all respiratory causes and out of all causes of hospitalizations. Specific pneumococcal pneumonia-coded cases in the Hospitalization Information System represented only 0.06% of the pneumonia cases reported in the system because confirming bacteriologic pneumonia in children is difficult; thus, we considered use of pneumococcal pneumonia-coded cases not appropriate in a time-series analysis.

Vaccination Coverage

In Brazil, the National Immunization Program, established in 1973, led to high rates of coverage (20). PCV10



Figure 1. Capital cities of Brazilian states, and their populations, in which effectiveness of 10-valent pneumococcal vaccine was studied. Population data obtained from Brazilian Census 2010.

vaccination was introduced in March 2010 in all selected cities except Porto Alegre, where it started in June 2010. PCV10 coverage data for each city were obtained from the National Immunization Program vaccine coverage database of the National Unified Health System, in which number of vaccine doses and administrative vaccination coverage are made available for all municipalities in the country. Numerator data are obtained from the number of doses administered in the vaccination rooms, by vaccine type, patient age, and municipality. PCV10 coverage for a full PCV10 primary series (3 doses) was estimated as the number of third doses of PCV10 administered (numerator) to children <12 months of age divided by the number of births in a population over time in each municipality (denominator) multiplied by 100 (see online Technical Appendix, wwwnc.cdc.gov/EID/article/19/4/12-1198-Techapp1.pdf, for sources of data on vaccination coverage).

We calculated the moving average of vaccine coverage for every 3-month period. The value attributed to a given month was the average vaccine coverage in that month and the coverage for the months before and after the given month. This calculation was done to smooth out short-term vaccination coverage fluctuations (Figure 2).

Data Analyses

In the interrupted time-series analysis, 3 immunization periods were defined: prevaccination, transition, and postvaccination. The prevaccination period was January

2005–February 2010 and had 62 time points (monthly data) in the final model (except for Porto Alegre, which had 65 time points because vaccination introduction was delayed for 3 months). The transition period was the time of vaccine introduction through 4 months after. The postvaccination period was the time after the transition period; it comprised 14 time points in the analysis (3 fewer for Porto Alegre). The transition period was excluded from analysis, although it is shown in the figures. The time-series analysis was based on a generalized linear model for rates of hospitalizations for pneumonia and for nonrespiratory causes by using the negative binomial distribution with a logarithmic link function and an offset equal to the log of the population divided by 100,000 (21). Residual analyses showed no substantial deviations from model assumptions. The main outcome was rates of hospitalization for all-cause pneumonia. The explanatory variables in the model were calendar month (to control for seasonality), linear trend over time (to control for preexisting trends), and a variable equal to 1 after vaccination and 0 otherwise. After estimation of the models, 2 outputs were presented: 1) the percentage change in hospitalization rates, which compare the prevaccination and postvaccination periods and their corresponding *p* values and 95% CIs, and 2) a graph showing the predicted hospitalization rates for pneumonia and their 95% CIs for the postvaccination period based on models fitted with data for the prevaccination period. With the latter output, it is possible to visually

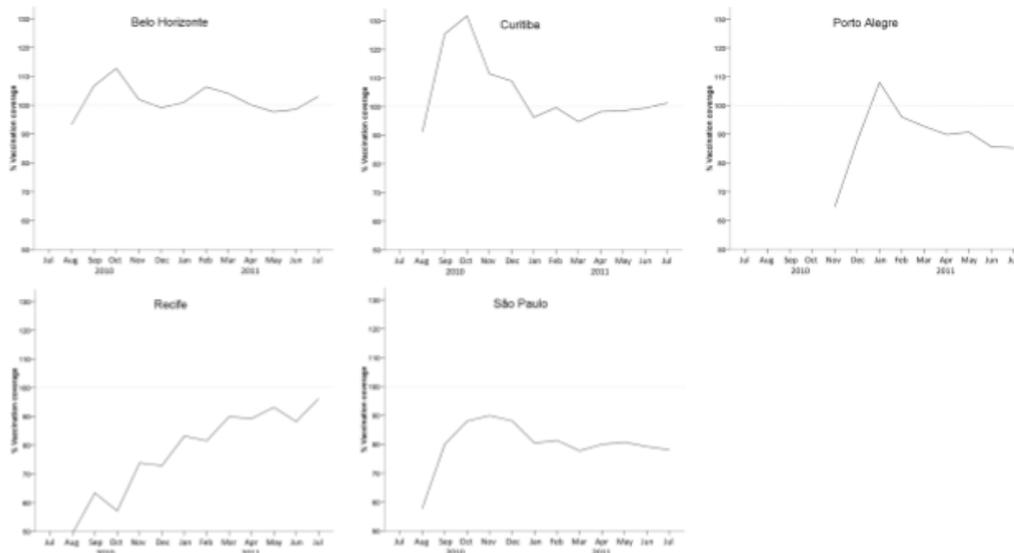


Figure 2. Monthly coverage for third dose of 10-valent pneumococcal vaccine achieved 11–14 months after vaccination among children <12 months of age in 5 cities in Brazil. Dotted horizontal lines represent 100% vaccination coverage.

evaluate the observed and the predicted monthly hospitalization rates for the postvaccination period; that is, the rates that would have resulted had the changes during the transition period not taken place.

Sensitivity analyses for each city compared models with and without removal of the months of July and August 2009. This comparison was an attempt to reduce potential bias resulting from the influenza epidemic. To compare the estimated percentage change for hospitalizations for pneumonia and nonrespiratory causes, we performed separate time-series analyses. In theory, the vaccination-induced percentage change would be higher for hospitalizations for pneumonia than for nonrespiratory causes, although a minority of possible pneumococcal disease codes was included in nonrespiratory causes (such as meningitis). The percentage change for hospitalizations for nonrespiratory causes was expected to reflect influences other than the PCV10 vaccination effect that might have concomitantly affected the data series. We expected the effect of reporting/processing delays to still be present during the postvaccination period, therefore inducing an artificially lower number of hospitalizations in more recent months (although we had discarded the most recent ones from analysis). To compensate for this effect, we calculated the differences between the percentage changes in rates of hospitalizations for pneumonia and nonrespiratory causes for each city. The equality of the percentage changes for hospitalization for pneumonia and nonrespiratory causes was tested by using the Wald test (22).

The observed trends for bronchiolitis, respiratory, and all-cause hospitalizations are shown for comparison. The linkage/classification procedures were conducted by using STATA version 12.0 (www.stata.com/), and the statistical analysis was done by using R (www.r-project.org/).

Results

In the 5 cities, 197,975 hospitalizations of children 2 months to 2 years of age were identified during the study period; 109,155 (55.1%) were for respiratory causes, including 59,636 (30.1%) for pneumonia. During the prevaccination period, the rates of pneumonia hospitalizations varied substantially by city (Table 1).

Figure 2 shows the moving average for PCV10 coverage (percentage of children <12 months of age who received

all 3 doses of PCV10). Vaccination coverage varied by city. Belo Horizonte and Curitiba rapidly reached 100% coverage and maintained stable rates of >100% from September 2010 on. Recife showed a tendency toward sustained and continuously rising coverage over the study period, eventually reaching ≈100%. Porto Alegre reached 100% coverage on January 2011, followed by a gradual decrease to 85% in July 2011. São Paulo coverage increased to 90% in November 2010, after which it continuously declined, reaching 75% in July 2011.

Trends in patterns of hospitalization rates for pneumonia, respiratory causes, and all causes are shown for each city (Figure 3). Seasonal variations are evident for all cities. The contribution of pneumonia to the total number of hospitalized patients varied widely by city but not by years. Rates of hospitalization for all causes, particularly from mid-2007 on, decreased notably for Belo Horizonte and Recife; however, the observed reductions in rates of hospitalization for pneumonia for these cities and for Curitiba seem to be restricted to the postvaccination period (from mid-2010 on).

Rates of hospitalization for bronchiolitis were lower than those for pneumonia in all cities except Porto Alegre (Figure 4). The seasonal variations of bronchiolitis and pneumonia were mostly parallel and were found for all cities. Hospitalization rates progressively increased in the more recent years for Porto Alegre, São Paulo, and possibly Curitiba.

Table 2 and Figure 5 show results derived from the same time-series models. During the postvaccination period, rates of hospitalization for pneumonia decreased significantly ($p < 0.001$) in Belo Horizonte (-40.3%), Curitiba (-37.6%), and Recife (-49.3%). Rate reductions were borderline significant for São Paulo (-13.4%; $p = 0.074$) and Porto Alegre (-23.5%; $p = 0.052$) (Table 2). Rates of hospitalization for nonrespiratory causes also decreased in all cities, albeit at a lower rate. The following differences between the percentage changes in hospitalization rates for pneumonia and nonrespiratory causes represent our best estimate of the vaccination effect: Belo Horizonte (-28.7%), Curitiba (-23.3%), Recife (-27.4%), São Paulo (-1.8%), and Porto Alegre (-2.3%). During the postvaccination period, reductions in rates of hospitalization for pneumonia did not differ significantly from rates of hospitalization for nonrespiratory causes in São Paulo ($p = 0.827$) and Porto Alegre ($p = 0.845$).

Table 1. Rates of hospitalization for pneumonia among children 2 months–2 years of age, Brazil, prevaccination period (2005–2009)*

City	No. cases, annual mean (± SD)	Rates, annual mean (± SD)	% Hospitalizations for pneumonia/hospitalizations for all respiratory causes	% Hospitalizations for pneumonia/hospitalizations for all causes
Belo Horizonte	939 (133)	1.643 (217)	53.4	34.8
Curitiba	359 (49)	790 (114)	72.2	27.9
Recife	538 (41)	1.304 (107)	47	23.4
São Paulo	3999 (312)	1.247 (103)	61.4	36.1
Porto Alegre	292 (38)	863 (112)	25.8	15

*Pneumonia identified by International Classification of Diseases, 10th Revision, codes: J12–J18.

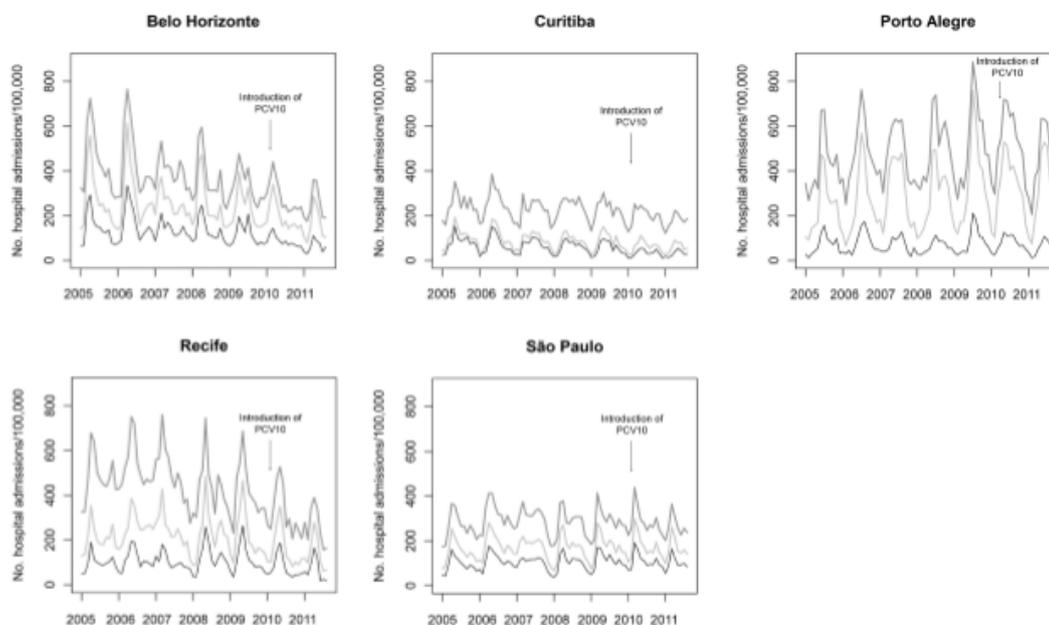


Figure 3. Trends in rates of hospitalization for pneumonia (black) and for all respiratory causes (light gray) and all causes (dark gray) among children 2 months–2 years of age in 5 cities, Brazil, January 2005–August 2011. PCV10, 10-valent pneumococcal vaccine.

Figure 5 compares the observed monthly rates of hospitalization for pneumonia with the forecasted values that were modeled with use of data exclusively from the prevaccination period. For Belo Horizonte, Curitiba, and Recife, the observed numbers are close to or below the lower limit of the 95% CI, particularly for the most recent months.

Discussion

This study indicates that the introduction of PCV10 through the routine immunization program in Brazil has effectively lowered rates of hospitalization for pneumonia among children. Rates of hospitalization for all causes declined in 3 of the 5 cities studied (Belo Horizonte, Curitiba, and Recife). In the other 2 cities (São Paulo and Porto Alegre), these rates did not decline significantly, possibly because vaccination coverage for these 2 cities in 2011 was lower ($\approx 80\%$) than it was in the other 3 cities ($>90\%$). Another possible reason is that Porto Alegre started its vaccination program 3 months after the other cities, so its post-vaccination period was shorter, leaving less time for the vaccination to become effective.

Comparison of our results with those of other studies is not straightforward because, to our knowledge, no comparable studies have been published (e.g., effects of PCV10 on rates of hospitalization for all causes). PCV10 has

recently been introduced in some countries in North America and Europe. Preliminary evaluations indicate a reduction of invasive pneumococcal disease. In the province of Quebec, Canada, PCV10 was introduced to the routine immunization schedule 5 years after PCV7 was introduced. Data obtained by a sentinel laboratory surveillance network showed lower incidence of invasive pneumococcal disease among children vaccinated with PCV10 than with PCV7 (35.3 vs. 64.1 cases/100,000 person-years) (23). In Finland, results of a recent field trial found a marked decrease in the incidence of invasive pneumococcal disease among children who were vaccinated according to a 3+1 or a 2+1 immunization schedule; vaccine effectiveness reached 100% (95% CI 83%–100%) and 92% (95% CI 58%–100%), respectively, after 2 years (24). The Clinical Otitis Media and Pneumonia Study conducted at urban sites in Argentina, Colombia, and Panama showed that the efficacy of PCV10 for reducing community-acquired pneumonia and alveolar consolidation among children was 7.3% and 23.4%, respectively (25).

For PCV7, studies have already documented its effect on rates of hospitalization for pneumonia among children (11,12,26–28). In the United States, the rates of hospitalization for pneumonia were reduced 39%–52%. However, aside from the use of different vaccines, our study is not directly comparable. Vaccination coverage was generally lower in the United States, increasing from

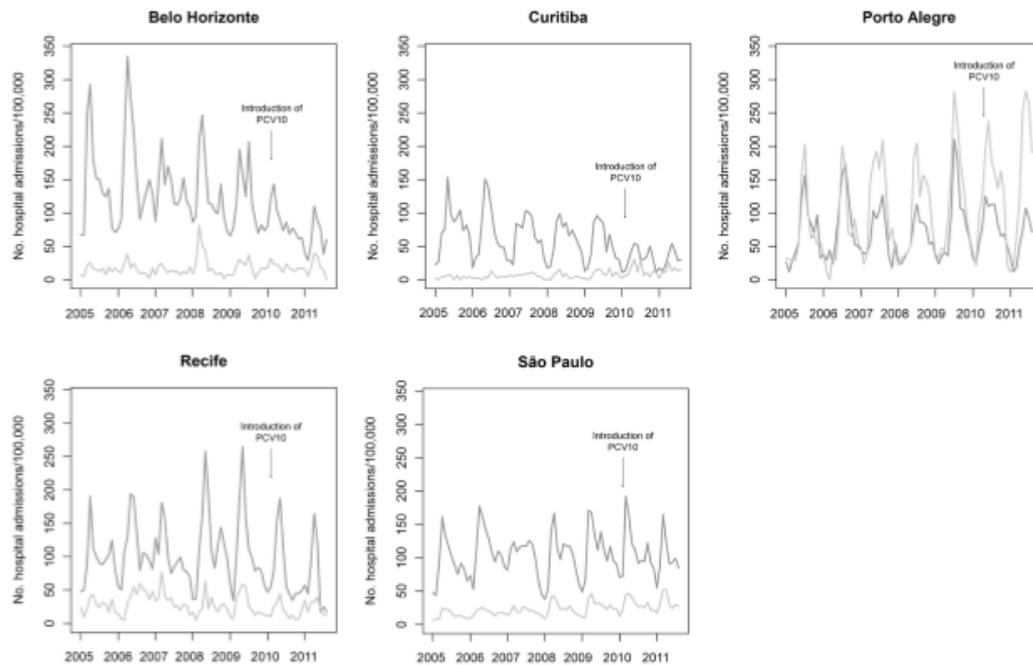


Figure 4. Trends in rates of hospitalization for pneumonia (dark gray) and bronchiolitis (light gray) among children 2 months–2 years of age in 5 cities, Brazil, January 2005–August 2011. PCV10, 10-valent pneumococcal vaccine.

68% to 83% during the postvaccination period, which was much (4 years) longer. This longer time might have allowed time for herd immunity to protect the nonvaccinated population (26,28). Also, the illnesses compared in each study were not the same; the United States study evaluated dehydration and diarrhea, whereas our study evaluated all nonrespiratory conditions since the rotavirus vaccine was introduced in 2006 to Brazil.

The introduction of rotavirus vaccination might actually be one of the best explanations for the decreasing trends of all-cause hospitalizations in the target age group during

the study period. Another explanation is the rapid increase in coverage of the Family Health Programme. This program reached 85% of Brazilian municipalities in 2010 and greatly reduced deaths and hospitalizations of infants for primary-care sensitive diseases like diarrhea and for lower respiratory tract diseases (29–31).

Across all 5 cities, we found differences in rates of hospitalization for pneumonia before introduction of PCV10. Marked regional differences had already been documented (32). Possible reasons, other than differences in health care provision, are variations in epidemiology, demographics,

Table 2. Annual percent change (trend) and percentage change in rates of hospitalization among children 2 months–2 years of age, Brazil, postvaccination period (January 2005–August 2011)

City	Hospitalizations for pneumonia		Hospitalizations for nonrespiratory causes		Difference in change	
	% Change (95% CI)	p value	% Change (95% CI)	p value		p value
Belo Horizonte	–40.30 (–50.88 to –27.44)	<0.001	–11.61 (–23.48 to 2.10)	0.093	–28.69	0.002
Curitiba	–37.59 (–49.63 to –22.68)	<0.001	–14.27 (–23.94 to –3.38)	0.012	–23.32	0.011
Recife	–49.32 (–61.63 to –33.05)	<0.001	–21.93 (–32.18 to –10.13)	0.001	–27.39	0.007
São Paulo	–13.38 (–26.02 to 1.42)	0.074	–11.60 (–19.31 to –3.15)	0.008	–1.78	0.827
Porto Alegre†	–23.51 (–41.60 to 0.18)	0.052	–21.18 (–31.08 to –9.86)	0.001	–2.33	0.845

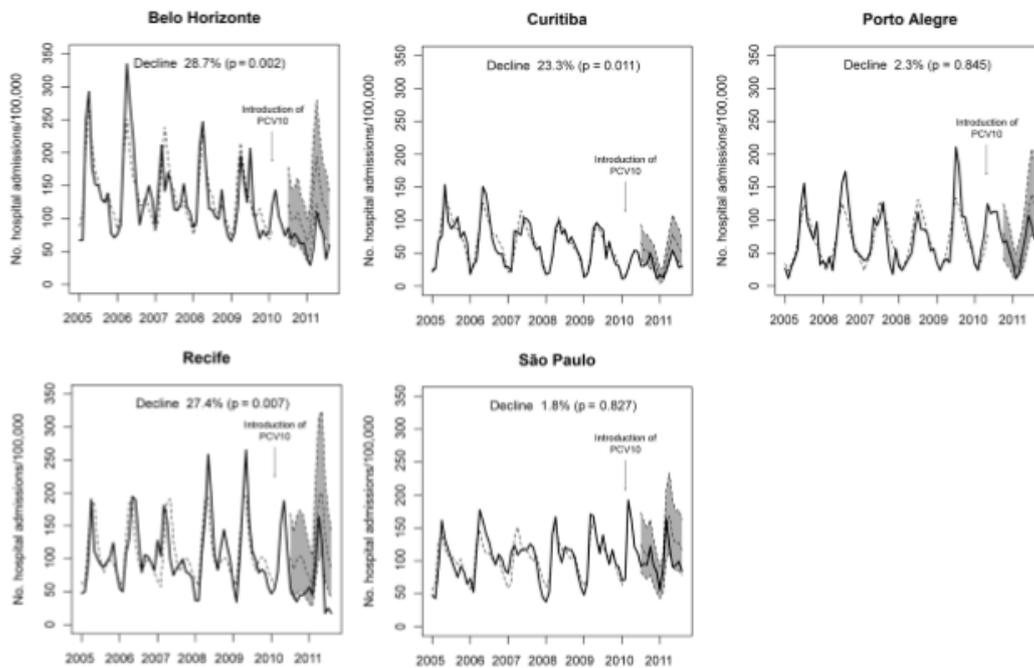


Figure 5. Observed (solid lines) and predicted (dashed lines) rates of hospitalization for pneumonia and 95% CIs (shaded area) among children 2 months–2 years of age in 5 cities, Brazil, January 2005–August 2011. The 95% CIs are shown only for the 4 months after start of vaccination. Decline represents the reduction in hospitalizations for pneumonia. PCV10, 10-valent pneumococcal vaccine.

socioeconomic status, and climate. Health care provisions might play a progressively lesser role in explaining the differences in rates of hospitalization for pneumonia because the results of National Household Sample Surveys show a trend toward equity in access to and use of health care facilities (31,33).

Several potential limitations of our study should be highlighted. Our data represent only the population served by National Unified Health System in Brazil. The findings observed for the 5 capital cities cannot be considered representative of the entire country. We attempted to include mostly community-acquired cases of pneumonia by restricting our analysis to the primary diagnosis for hospitalization. By doing so, we hypothetically increased the proportion of hospitalizations for pneumococcal pneumonia out of all hospitalizations for pneumonia. Because only a few cases have pneumonia listed as a secondary diagnosis, we missed only a few community-acquired cases of pneumonia by not including it.

Information about the extent of coding errors in Brazil is scarce. None of the information is specific to pneumonia. However, the clinical diagnosis of pneu-

monia has been shown to have high sensitivity and low specificity for ascertaining pneumococcal pneumonia; thus, any bias resulting from misclassification of ICD-10 would be toward reduction of the observed effect of vaccination (34).

Our results could also have been influenced by changes in disease diagnosis and management over time. We observed an increase in hospitalizations for bronchiolitis in the cities of Curitiba, Porto Alegre, and São Paulo. Although this increase might represent a real increase in disease incidence and/or severity, a more likely reason could simply be improvements in the diagnosis of bronchiolitis. Thus, hospitalizations for bronchiolitis, which would otherwise be coded as nonspecific pneumonia or other lower respiratory infections, could be increasingly coded correctly in these locations. Potentially, this reduction in misclassification over time would tend to increase the observed effect of vaccination in these cities, but no vaccination effect was observed in Porto Alegre and São Paulo. We have not identified other major changes in diagnosis and reporting habits, including those motivated by knowledge of PCV introduction or the fact that its effect was being assessed.

The study was conducted at the time of the 2009 influenza pandemic, and an influenza A (H1N1) vaccination campaign was conducted in Brazil as a time-limited intervention. This campaign took place from March through June 2010 and achieved high vaccination coverage among children <2 years of age (Brazilian Ministry of Health, unpub. data). This age group was only slightly affected by the pandemic, as evidenced by the lack of a temporary increase in the rates of hospitalization for pneumonia and rates of hospitalization for influenza (data not shown because numbers were so small). Therefore, we consider it unlikely that the pandemic or its vaccination campaign have biased our results.

Any study that uses a time-series method to determine the early effects of a vaccine can be challenged by fluctuations in vaccination coverage and by the natural lag period between vaccination and protection. Moreover, the limitations of using vaccine coverage estimates derived from secondary data collected for administrative reasons are obvious because of the fact that coverage goes beyond 100% for the initial months after start of a vaccination program (Figure 2). The entry of a new vaccine into the immunization program in Brazil usually attracts infants <6 months of age and infants from areas surrounding the municipality. For both situations, the number of doses administered per month are higher than the number of live births per month.

A major challenge to our analysis was dealing with unavoidable delays for reporting the estimated early effect of PCV10 vaccination. Although we found that the number of hospitalizations for all causes decreased during the most recent months of our series, to run the time-series models we still needed as many data points as possible after the vaccine was introduced. The chosen strategy was to subtract the declines for the nonrespiratory hospitalization rates from the pneumonia rates. By doing so, we accounted for as much of the effect of reporting delays as possible.

In conclusion, our data demonstrate that 1 year after its introduction to Brazil, PCV10 reduced hospitalizations for pneumonia among children in 3 of the 5 cities studied. To ascertain the sustainability of this reduction, prospective analyses covering a longer time after introduction of the vaccination program are needed.

Acknowledgments

We thank Sérgio Norio Nakamura, and Marcelo Netto do Carmo for their thoughtful input. We also are grateful for the reviewers' valuable comments and advice that improved the article.

This study was supported by the Ministry of Health of Brazil, Department of Health Analysis, and National Immunization Program. A.L.A. is a research fellow of the National Council for Scientific and Technological Development, Brazil (research grant

no. 306096/2010-2) and of the National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment. A.L.A. received a research grant from GlaxoSmithKline and financial support to attend scientific meetings from Pfizer and GlaxoSmithKline and has served as an advisor for Pfizer.

Dr Afonso is a PhD student in epidemiology and public health at the Federal University of Goiás, Goiânia, and an associate professor in the Department of Pediatrics. Her scientific interests include the epidemiology of respiratory tract infections.

References

- Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010;375:1969–87. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60549-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60549-1).
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374:893–902. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61204-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61204-6).
- World Health Organization. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 [cited 2012 May 10]. http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html
- Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa VJ, Brandileone MC, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*. 2012;30:1901–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.012>.
- Novaes HM, Sartori AM, Soares PC. Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004–2006. *Rev Saude Publica*. 2011;45:539–47. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102011005000028>.
- Brazilian Ministry of Health. Informações de Saúde, 2010. DATASUS [cited 2012 Jul 01]. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
- United Nations Children's Fund. The state of the world's children 2012: children in an urban world, 2012 [cited 2012 Jun 30]. http://www.unicef.org/sowc2012/pdfs/SOWC%202012-Main%20Report_EN_13Mar2012.pdf
- World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper—2012—recommendations. *Vaccine*. 2012;30:4717–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.093>.
- Brazilian Ministry of Health. Proposta para introdução da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) no calendário básico de vacinação da criança: incorporação março—2010 [cited 2011 Nov 10]. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/intro_pneumococica10_val_04_02_10_ver_final.pdf
- Victora CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet*. 2011;377:2042–53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60055-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60055-X).
- Centers for Disease Control and Prevention. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine—United States, 1997–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58:1–4.
- De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:963–8. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31817cf76f>.

13. Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine*. 2009;27:4136–41 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.057>.
14. Vestheim DF, Lovoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Hoiby EA, Bakke H, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine*. 2008;26:3277–81 <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.03.087>.
15. Brazilian Ministry of Health. Pesquisa nacional por amostra de domicílios—suplemento saúde—2008 [cited 2012 Oct 17]. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabnet.exe?pnad2008/pnad.def>
16. Bittencourt SA, Camacho LA, Leal Mdo C. Hospital information systems and their application in public health [in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2006;22:19–30. <http://dx.doi.org/S0102-311X2006000100003>.
17. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Moulton LH, Chaisson RE, Cavalcante SC, et al. Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. *Am J Epidemiol*. 2008;168:1326–32 <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwn249>.
18. Lanata CF, Rudan I, Boschi-Pinto C, Tomaskovic L, Cherian T, Weber M, et al. Methodological and quality issues in epidemiological studies of acute lower respiratory infections in children in developing countries. *Int J Epidemiol*. 2004;33:1362–72 <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyh229>.
19. World Health Organization. ICD-10 version: 2010. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision 2010 [cited 2011 Dec 12]. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
20. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet*. 2011;377:1877–89 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60202-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60202-X).
21. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. Boca Raton (FL): Chapman & Hall/CRC; 1998.
22. Sen PK, Singer JM, Lima ACP. From finite sample to asymptotic methods in statistics. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
23. De Wals P, Lefebvre B, Defay F, Deceuninck G, Boulianne N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2012;30(45):6416–20. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.08.017.
24. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381:214–22. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61854-6.
25. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Póslleman A, et al. Evaluating the efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) against community-acquired pneumonia in Latin America. 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2011 Jun 7–11; The Hague (the Netherlands): The Society; 2011. p. 864 [cited 2013 Feb 4]. http://www.kenes.com/epid2011/cd/PDF/O223.pdf?zoom_highlightsub=Tregnaghi#search=%22Tregnaghi%22
26. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007;369:1179–86 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60564-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60564-9).
27. Koshy E, Murray J, Bottle A, Sharland M, Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997–2008. *Thorax*. 2010;65:770–4 <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.137802>.
28. Zhou F, Kyaw MH, Shefer A, Winston CA, Nuorti JP. Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:1162–8 <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.161.12.1162>.
29. Alfradique ME, Bonolo Pde F, Dourado I, Lima-Costa MF, Macinko J, Mendonca CS, et al. Ambulatory care sensitive hospitalizations: elaboration of Brazilian list as a tool for measuring health system performance (Project ICSAP–Brazil) [in Portuguese]. *Cad Saude Publica*. 2009;25:1337–49 <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600016>.
30. Aquino R, de Oliveira NF, Barreto ML. Impact of the family health program on infant mortality in Brazilian municipalities. *Am J Public Health*. 2009;99:87–93 <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2007.127480>.
31. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377:1778–97 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60054-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60054-8).
32. Berezin EN, de Moraes JC, Hong T, Todd M, Seljan MP. Pneumonia hospitalization in Brazil from 2003 to 2007. *Int J Infect Dis*. 2012;16:e583–90 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.02.018>.
33. Macinko J, Lima-Costa MF. Horizontal equity in health care utilization in Brazil, 1998–2008. *Int J Equity Health*. 2012;11:33 <http://dx.doi.org/10.1186/1475-9276-11-33>.
34. Rodrigues LC, Smith PG. Use of the case-control approach in vaccine evaluation: efficacy and adverse effects. *Epidemiol Rev*. 1999;21:56–72.

Address for correspondence: Ana Lucia Andrade, Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Rua 235, S/N, Setor Lest Universitário, Goiânia, Goiás, Brazil; email: ana@iptsp.ufg.br



Manage your email to focus on content of interest to you.

GovDelivery

www.cdc.eid/ncidod/eid/subscrib.htm

5 METODOLOGIA DO SEGUNDO ARTIGO

5.1 Desenho e área do estudo

Foi realizado um estudo de série temporal interrompida das taxas mensais de hospitalizações por pneumonia de janeiro de 2005 a dezembro de 2013. O Brasil contava com uma população de 190.747.855 habitantes no ano de 2010, distribuída em cinco grandes regiões geográficas (IBGE, 2013b). No período de 2011-2013, o número de nascidos vivos no país foi de 8.722.976 e a mortalidade infantil média de 13,4/1000 nascidos vivos (DATASUS, 2013b; DATASUS, 2013a). Em relação à organização do setor saúde, o Brasil possui o Sistema Único de Saúde (SUS), cuja diretriz principal é o acesso universal com financiamento governamental em seus diferentes níveis de atenção à saúde.

5.2 População do estudo

A população de estudo foi constituída por todos os indivíduos residentes no Brasil, com idade a partir de 2 meses e com registro de hospitalização no SIH-SUS no período estudado.

5.3 Fontes dos dados

Utilizou-se como fonte de dados as bases de dados não nominais do SIH-SUS disponibilizadas *on-line* pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS, 2014). A extração de dados foi realizada em maio de 2014, considerando as seguintes variáveis: mês e ano de processamento, estado de residência, município de residência, data de nascimento, data de admissão hospitalar, diagnóstico principal e secundário da alta.

Também foram usados como fonte de informação os censos populacionais de 2000 e 2010 (IBGE, 2013b) para cálculo da população sob risco (denominadores) das taxas mensais de hospitalizações por faixa etária.

5.4 Intervenção

A intervenção estudada foi a vacina PCV10, introduzida em todos os municípios do Brasil no período de março a setembro de 2010. O esquema de doses adotado pelo PNI foi o de 3+1 (IBGE, 2015).

5.5 Definições de casos

O diagnóstico principal e o diagnóstico secundário de alta das hospitalizações no SIH-SUS são rotineiramente codificados de acordo com a CID10 (WHO, 2010). O principal desfecho do estudo foi a hospitalização por pneumonia por todas as causas definida pela presença de um dos códigos da CID10 J12-J18 na variável diagnóstico principal. O campo “diagnóstico secundário” não foi incluído na análise. Dois grupos de comparação foram utilizados neste estudo. Para crianças de 2 meses a menor ou igual a 4 anos de idade utilizaram-se malformações congênitas (CID10 Q00-Q99) e para indivíduos com idade igual ou maior a 5 anos, hospitalizações por causas não respiratórias (CID10 J00-J99).

5.6 Processamento e análise dos dados

As bases de dados (AIH reduzida) foram extraídas por local de residência, mês e ano de processamento das hospitalizações. Considerando-se as diferenças existentes nos bancos do SIH pré e pós-2008 para algumas variáveis, procedeu-se à padronização em relação aos nomes, estratos e formatos das variáveis.

O terceiro dígito da CID10 do campo diagnóstico principal foi excluído e foram criadas as variáveis pneumonia por todas as causas, pneumonia pneumocócica, malformações congênitas e causas não respiratórias codificadas segundo a presença (=1) ou ausência (=0) do evento como diagnóstico principal. Dentre todas as hospitalizações de 2005 a 2013 registradas no SIH-SUS, foram excluídos, nesta ordem, os seguintes registros: idade inconsistente, residentes em outros países, menores de 2 meses de idade e hospitalizações por parto (CID10 O80-O84). As idades dos pacientes foram calculadas a partir das datas de nascimento e da admissão hospitalar. Posteriormente, o banco de dados do SIH-SUS foi agregado por faixa etária e mês-ano de hospitalização e somados os números de cada categoria de evento. As seguintes faixas etárias foram consideradas: 2 a 11 meses, 12 a 23 meses, 2 a 23 meses, 2 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 17 anos, 18 a 39 anos, 40 a 64 anos e ≥ 65 anos.

Para análise de série temporal, considerou-se janeiro de 2005 a dezembro de 2009 como período pré-intervenção e janeiro de 2011 a dezembro de 2013, como período pós-intervenção. O ano 2010 foi excluído da análise de série temporal por representar o período de transição em que a cobertura da PCV10 oscilou de zero para cerca de 90% na faixa etária alvo da vacinação no Brasil.

A análise das séries temporais de hospitalização por pneumonia foi baseada em um modelo de regressão linear generalizado. O modelo foi ajustado no período de 2005 a 2009, e posteriormente foram calculadas as previsões para 2011 a 2013. Para o cálculo do número de hospitalizações por pneumonia evitadas pela vacinação com a PCV10 levou-se em conta a diferença entre os números de hospitalizações por pneumonia acumulados previstos e os números acumulados observados no período pós-intervenção.

As taxas mensais foram calculadas usando como numerador o número de hospitalizações por pneumonia e como denominador, as estimativas das populações mensais, por faixa etária, multiplicado por 100.000. Os denominadores mensais por faixa etária para o período intercensitário e para o período posterior a 2010 foram estimados a partir dos dados censitários de 2000 e 2010 (IBGE, 2013b) usando o método de interpolação exponencial (Grundy E, 2009).

Além do ano de 2010, foram excluídos da análise da série temporal das taxas de pneumonia os meses da pandemia pelo vírus da influenza A (H1N1), ou seja, de maio a

setembro de 2009. A série temporal apresentou 91 meses de observação, dos quais 55 no período pré-intervenção e 36 no período pós-intervenção. Inicialmente, realizou-se testes de significância de tendência secular e sazonalidade. A verificação da tendência secular foi realizada pelo teste do sinal (Cox-Stuart) e pela regressão linear. Para detectar sazonalidade foi utilizado o teste Kruskal-Wallis. A seguir, o método aditivo de Holt-Winters foi aplicado para controlar as tendências pré-existentes ou secular, e as variações sazonais no período de 2005 a 2009. O método de Holt-Winters é um alisamento exponencial habitualmente considerado o mais adequado para a previsão de uma série temporal, e especialmente indicado para avaliação do impacto de uma intervenção quando a série temporal tem uma tendência linear e um padrão sazonal mais constante (Snedcor & Cochran, 1980; Morettin e Tolo, 2006). Esse método fornece uma média móvel exponencial ponderada de todos os valores observados no período pré-intervenção. A idéia é que os valores mais recentemente observados para o período pré-intervenção serão os melhores norteadores para os valores futuros, pós-intervenção; por isso, as médias móveis ponderadas dos valores observados no período pré-intervenção possuem pesos decrescentes do valor mais recente para o mais antigo. O procedimento de ajuste para suavização exponencial de Holt-Winters aditivo para uma série temporal Z_t pode ser descrito pelos seus componentes de sazonalidade, nível e tendência:

$$Z_t = \mu_t + T_t + S_t + e_t$$

onde:

μ_t = nível médio da série

T_t = componente de tendência

S_t = componente sazonal

e_t = componente de erro aleatório

As estimativas dos fatores valor médio da série, de tendência e sazonal serão calculados por:

$$T_t = a * (\mu_t - \mu_{t-1}) + (1-a) * T_{t-1}$$

$$\mu_t = b * (Z_t - S_{t-r} + (1-b) * (\mu_{t-1} + T_{t-1}))$$

$$S_t = c * (Z_t - \mu_t) + (1-c) * S_{t-r}$$

onde:

r = período de sazonalidade (12 meses)
 a = parâmetro de tendência
 b = parâmetro de nível
 c = parâmetro de sazonalidade

Neste estudo foram testadas combinações de parâmetros e a que se segue no quadro abaixo representou o melhor ajuste dos dados:

TENDÊNCIA	SAZONALIDADE	a	b	c
sem	sem	0,25	0,50	0,25
com	sem	0,50	0,50	0,25
sem	com	0,25	0,50	0,50
com	com	0,50	0,50	0,50

Os valores iniciais do procedimento são:

$$S^t = Z_t / (1/r) * \sum r Z_t, \text{ para } t = 1, 2, \dots, r$$

$$\mu_{tr} = (1/r) * \sum r Z_t, \text{ para } t = 1, 2, \dots, r$$

$$T_r = 0$$

As estimativas dos valores futuros da série serão:

$$Z_{th} = \mu_t + h * T^t + S^{t+h-s}, \text{ para } h = 1, 2, \dots, r$$

O erro será obtido por:

$$e_t = Z^t - Z_t, \text{ estimado menos observado}$$

Todas as taxas mensais de hospitalizações por pneumonia são mostradas nos gráficos, incluindo as do ano de 2010 e os meses da pandemia H1N1. As taxas de hospitalizações por pneumonia do período pré-intervenção foram utilizadas na modelagem de Holt-Winters para estimar as que foram supostamente previstas na ausência da vacinação com a PCV10 para o período de 2011 a 2013 (pós-intervenção), por faixa etária.

Para estimar o efeito direto e indireto da vacinação com a PCV10 por faixa etária, calcularam-se as porcentagens de mudanças das taxas de hospitalizações de pneumonia dividindo a taxa acumulada observada pela taxa acumulada predita do período pós-intervenção menos um. As porcentagens de mudanças das taxas de hospitalizações de malformações congênitas e causas não respiratórias foram também apresentadas. Para cada percentual de mudança nas taxas foi calculado o respectivo IC95% e o valor de p. O valor de p menor que 0,05 foi assumido como significativo.

O programa STATA v. 13.0 foi utilizado para o manejo dos dados e o programa R, para análise dos dados e produção dos gráficos.

A aprovação ética da presente pesquisa foi concedida pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil (nº 162.532).

6 SEGUNDO ARTIGO

Overall and indirect impact of PCV10 vaccination on disease and economic burden of pneumonia hospitalizations in children in Brazil

Ana Lucia Andrade, Eliane Terezinha Afonso, Ruth Minamisava, Elier Broche Cristo, Otaliba Libânio Morais Neto, Gabriela Policena, Sheila Nunes, Carla Magda Domingues, Ana Luiza Bierrenbach, Cristiana M Toscano

Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil (A L Andrade PhD, E T Afonso MSc, O L Morais-Neto PhD, G Policena RN, A L Bierrenbach PhD, C M Toscano PhD); Pediatrics Department, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil (E T Afonso MSc); Pediatrics Department, Pontifical Catholic University of Goiás, Goiânia Brazil (E T Afonso); School of Nursing, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil (R Minamisava PhD); Advisor of the Ministry of Health, Brasilia, Brazil (E B Cristo); University of Maranhão State, Maranhão, Brazil (S Nunes PhD); National Immunization Program, Secretariat for Health Surveillance, Ministry of Health, Brasília, Brazil (C M Domingues PhD).

Address: Rua 235, s/n, Setor Universitário, Goiânia, Goiás, Brasil. Zipcode: 74.605-05

Corresponding author

A L Andrade

E-mail: alssandrade@gmail.com

Telephone number +55 62 32027942

ABSTRACT

Background: Ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) was introduced in Brazil in March 2010. Although the recent reports of PCV10 impact on pneumonia hospitalization rates, there is still controversy regarding the indirect impact in unvaccinated individuals. We assessed both direct and indirect impact of PCV10 on pneumonia hospitalizations and the impact on the economic burden of pneumonia hospitalizations in children.

Methods: An interrupted time series analysis was conducted considering monthly rates of pneumonia hospitalizations (ICD10: J12-18) in all age-groups, and comparison groups, from January/2005 to December/2013, adjusted for seasonality and previous tendency. The economic burden analysis modeled the averted costs of pneumonia hospitalization. We used records of the National Hospitalizations Information System (SIH) for discharge diagnosis. The number of all-cause pneumonia hospitalizations averted by vaccination was calculated taking into account the difference between the predicted and observed cumulative number of pneumonia hospitalizations in the PCV10 post-vaccination period.

Findings: 461,519 pneumonia hospitalizations was averted in Brazil in the post-vaccine introduction period. Significant decrease in rates of pneumonia hospitalization was observed in both the target population (16.6%; $p=0.016$), and in the unvaccinated individuals aged 5-39 years, while an increase (13.6%; $p=0.000$) of hospitalization was detected in the control group. In contrast, we found an increased trend in pneumonia hospitalizations ($p=0.004$) from January/2005 to December/2013 for elderly (≥ 65 years). The total averted costs of hospitalized pneumonia cases in children aged 2-23 months was approximately R\$ 106 million (Int\$ 163 million, and USD 51 million) for the 3 year period after PCV introduction (2011-2013).

Interpretation: Vaccination with PCV10 three year after its introduction in Brazil was associated with a relevant reduction in all-cause pneumonia hospitalization in the target age groups for vaccination and in unvaccinated individuals, indicating the herd effect provided by vaccination. Potential reasons for the increased pneumonia hospitalization rates in the elderly should be investigated; this is a matter of concern for public health decision-makers given the rapid aging of the Brazilian population.

Funding: Ministry of Health of Brazil, Department of Health Analysis, and National Immunization Program.

Introduction

Acute lower respiratory tract infections are the leading cause of death in children in low-income regions.¹ Pneumonia is the main clinical expression of these infections with high incidence and severity in the childhood and elderly.^{2,3} Community-acquired pneumonia is a common cause of hospitalizations among infants throughout the world. It has been estimated that each year there are 120 million new episodes of pneumonia in children in low and middle-income regions and 11.9 millions of hospitalizations.^{4,5}

The economic burden of pneumonia is significant.⁶ In recent years, new evidence has shown that there is still a high burden of pneumonia in children especially in those under two years of age in low-income countries.⁴ *Streptococcus pneumoniae* is responsible for 60% to 75% of bacterial pneumonia in this age group.⁷ The inclusion of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) in National Immunization Programs (NIPs) is recommended as the primary strategy for prevention of pneumococcal disease in low-income countries, because of their substantial effect and its cost-effectiveness.⁸

Studies assessing the impact of PCV introduction on disease and economic burden have demonstrated significant impact shortly after vaccine introduction.⁹ While reducing disease burden, PCV can lead to significant reduction in the economic burden, as a result of averted costs of disease and productivity losses associated to disease.

The incorporation of pneumococcal conjugate vaccine 7 valent (PCV7), 10 valent (PCV10) and 13 valent (PCV13) in NIPs in different countries was accompanied

by a decrease in the incidence of pneumonia hospitalizations in children in both vaccinated and unvaccinated age groups.¹⁰⁻¹² The indirect effect of vaccination with the PCVs in unvaccinated individuals (herd effect) is attributed to the reduction of nasopharyngeal colonization by vaccine serotypes in vaccinated children, thus contributing to decrease the risk of pneumococcus transmission in the community.¹³

In Brazil, pneumonia hospitalization rates are significant in all age groups.¹⁴ In 2007 the greatest burden of pneumonia hospitalizations was observed in children in the first year of life (~5.500 per 100,000). In March 2010, the Brazilian Ministry of Health introduced PCV10 in its NIP.¹⁵ Shortly after PCV introduction, high vaccine coverage rates were observed, reaching 81.6% in 2011 and as high as 92.7% in 2013.¹⁶ A significant reduction in invasive pneumococcal disease (IPD) was readily observed in children under two years of age in most regions of the country in 2012.¹⁷ Two recent studies demonstrated significant impact of PCV10 on the reduction of pneumonia hospitalizations in children in Brazil. In 2011, a significant reduction in pneumonia hospitalizations in children aged 2-23 months was demonstrated in 3 out of 5 municipalities in Brazil (23-29%, p-value<0.001), which are state capitals located in various regions of the country.¹⁸ Another study conducted in 2012, demonstrated 10.4% (p<0.05) reduction of pneumonia hospitalizations in children younger than 1 year.¹² Long-term PCV impact on pneumonia hospitalizations have also been found in developed countries.^{19,20} Despite these evidences, there is controversy regarding the indirect impact of PCV and thus further studies including the assessment of PCV impact in adults and elderly are still needed.

It is currently estimated that 70% of the Brazilian population are users of the publicly funded National Healthcare System (SUS).²¹ SUS was established in the 80's and is characterized by universal access to care by all Brazilian population, being funded by the government in central, state and municipal levels of care.²² All hospitalizations in the SUS are recorded into the National Hospitalizations Information System (SIH), in which international statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD10) codes²³ are assigned for discharge diagnosis of all patients hospitalized. In 2010, SIH had more than 10 million hospitalizations recorded.²⁴ As such, there is a unique opportunity to use this data source with very high population coverage to assess both direct and indirect impacts of PCV.

In this investigation we aimed to assess both direct and indirect impact of PCV10 on pneumonia hospitalizations in Brazil, three years after its introduction in the NIP. We also estimated PCV impact on the economic burden of pneumonia hospitalizations in children.

METHODS

Study design

An interrupted time series analysis was conducted considering monthly rates of pneumonia hospitalizations. We also conducted an economic burden analysis, modeling the averted costs of pneumonia hospitalizations.

Study site and target population

Brazil is a middle-income country with continental dimensions and with significant social and economic inequalities. The overall population of Brazil was estimated at approximately 190 million people for the year 2010.²⁵ The time series analysis was conducted in children (2 months-17 years of age), adults (18-64 years) and elderly (65 years and more), from January 2005 to December 2013. The economic burden was conducted in children aged 2-23 months.

Intervention considered

Vaccination with PCV10 was introduced by the NIP in all municipalities of Brazil from March to September 2010. PCV10 includes serotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F. The adopted vaccination schedule was three primary doses at 2, 4, and 6 months plus a booster at 12 to 15 months of age.²⁶ During the vaccine introduction period, a catch-up schedule was recommended for children between 7-11 months of age (two doses plus booster) and for those between 12-23 months of age (single catch-up dose). The vaccine was not recommended for children aged 24 months of age and older.

Study periods

For the time-series analysis, we defined the pre-intervention period from January 2005 to December 2009, and the post-intervention period from January 2011 to

December 2013. The year 2010 was excluded from the analysis, as it was the transition period when coverage of PCV10 increased from zero to over 90% in the target age for vaccination in Brazil. The months of the pandemic influenza virus A (H1N1), from May to September 2009 were also excluded from the analysis.

Time series analysis

We used the non-nominal SIH database, which is available online.²⁷ The databases were extracted for each state of residence, month and year of processing of hospitalizations. Data extraction was performed in May 2014, comprising the following variables: state of residence, city of residence, date of birth, date of admission, and discharge diagnoses. Records with inconsistent ages, for individuals living abroad, younger than 2 months of age, and hospitalizations due to childbirth (ICD10 O80-O84) were excluded from the database. The SIH-SUS database was aggregated by age group and month-year of hospitalization. The following age groups were considered: 2-11 months, 12-23 months, 2-23 months, 2-4 years, 5-9 years, 10-17 years, 18-39 years, 40-64 years, and ≥ 65 years. The main outcome was all-causes pneumonia hospitalizations due to defined by ICD10 codes J12-J18 in the variable “primary diagnosis”.²³ Two comparison groups were used in this study. For children from 2 months to under 5 years of age, we used congenital malformations (ICD10 Q00-Q99), and for individuals aged 5 years or more, we used hospitalizations for non respiratory causes (ICD10 J00-J99).

We calculated monthly rates for pneumonia and for comparison groups, using as numerator the number of hospitalizations and, as denominator, estimates of monthly

population by age group, multiplied by 100·000. Based on 2000 and 2010 census data we estimated the monthly denominators by age group for the inter census period and for the period after 2010 using the exponential interpolation method.²⁸

Trends in monthly rates for all-causes pneumonia and for comparison groups were estimated. The time-series therefore comprised 91 months of observation, being 55 in the pre-intervention period and 36 in the post-intervention period. Secular trends and seasonality were initially assessed by significance tests. Secular trend was confirmed by the signal test (Cox-Stuart) and linear regression, where as the Kruskal-Wallis test was used to ascertain seasonality. Holt-Winters method was applied to control for pre-existing trends and seasonal variations, so that explanatory variables in the model were calendar month (to control for seasonality), and linear trend over time (to control for pre-existing trends). The interrupted time-series analysis was based on exponential smoothing Holt-Winters additive model considered to be suited to forecast the time-series and to assess the impact of an intervention when a time-series has a linear trend with a constant seasonal pattern.²⁹ The method provides an exponentially weighted moving average of all observed values in the pre-intervention period. The idea is that the most recent observations in the pre-intervention period will provide the most valuable data to predict the future. Based on pre-intervention observed monthly rates for pneumonia and for the comparison groups, we estimated monthly-predicted hospitalization rates per 100,000 population, by age group.

We considered the number of pneumonia hospitalizations in the pre-vaccination period to calculate the predicted number of the post-vaccination period by age-group,

using linear regression. The number of all-cause pneumonia hospitalizations averted by vaccination was calculated taking into account the difference between the predicted and observed cumulative number of pneumonia hospitalizations in the PCV10 post-vaccination period.

To estimate the direct and indirect (≥ 5 years of age) impact of PCV10 vaccination, we calculated observed and predicted cumulative rates with respective percent variations, 95% of confidence intervals (95%CI), and p-values. Then, we calculated the percentage change in pneumonia hospitalizations rates, as the observed divided by the predicted cumulative rates of hospitalization in the post-intervention period minus one, by age group.

Data management was performed in STATA v. 13.0. We used R software for all data analysis and graphics. The Ethics Committee of Federal University of Goiás in Goiania, Brazil, (# 162,532) granted ethical approval.

Health resource utilization, cost and economic burden of hospitalized pneumonia cases

Costs of hospitalized pneumonia cases in children aged 2 to 23 months of age were estimated considering the SUS, the public health care system perspective. Micro-costing methodology was used considering retrospective chart review of a sample of 24 children hospitalized with diagnosis of bacterial pneumonia for which antibiotics had been prescribed, and for which discharge diagnosis did not include viral pneumonia.³⁰ Cases

were ascertained from 2 hospitals located in Goiania, Brazil, during the period of October 1 – December 31, 2011, participating in a prospective population based study of pneumonia hospitalizations.³¹ Estimated costs included direct medical and non-medical costs. Direct medical costs included hospital stay, medical fees, medications, laboratory and imaging exams, and procedures performed during hospital stay. Non-medical costs included hospital stay of a parent or caregiver, which is paid for by SUS to the hospital when children are hospitalized and parents stay in hospital.

Costs of medications was obtained from official pricing lists for government purchases including “Banco de Preços em Saúde” (BPS), “Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos” (CMED)³² and “Revista ABC Farma”.³³ Costs of procedures, medical fees and hospital stay were obtained from regulated pricing list for the health care market, through the “Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS”.³⁴

Health care services consumed during hospitalization were multiplied by individual costs, following the micro-costing methodology, resulting in an estimation of direct costs of pneumonia hospitalizations in children aged 2-23 months, considering 2-11 months and 12-23 months age groups. We then multiplied the cost per hospitalized pneumonia by the number of all-cause pneumonia hospitalizations averted by PCV vaccination, as estimated by the time series analysis. Costs were estimated in Brazilian Reals (R\$) and converted to US Dollars (USD) considering the official exchange rate in December 2011 (1R\$ = 0.53 USD), December 2012 (1R\$ = 0.50 USD), and December 2013 (1R\$ = 0.43 USD).³⁵ Official purchasing power parity exchange rates for in

December 2011 (1R\$ = 1.47 Int\$), December 2012 (1R\$ = 1.52 Int\$), and December 2013 (1R\$ = 1.61 Int\$) were used to convert Brazilian Reais into and International dollars (Int\$).³⁶ All costs were adjusted to estimate 2012 and 2013 values, considering official inflation rates.³⁷

We performed one way sensitivity analysis considering variations in pneumonia cost estimates as reported by other authors.^{6,38,39} After converting to Brazilian Reais using official currency exchange rates,⁴⁰ and adjusting the original estimated costs to 2011 values taking into account inflation rates,³⁷ we considered higher and lower cost estimates in the literature as upper and lower ranges in sensitivity analysis. These were, respectively, 2,957 R\$ as estimated by Sinha et al.,³⁹ and 721 R\$ as estimated by Sartori et al.³⁸ Tornado diagram depicting sensitivity analysis results were generated considering the above ranges, by year of analysis.

Results

Time series analyses

In Brazil there were 103,754,812 hospitalizations funded by the National Health System, from 2005 to 2013. Records of hospitalizations due to childbirth (14,817,912), infants aged less than 2 months of age (2,581,706), individuals residing in other countries, and missing date of birth (27,214) were excluded from the database. Overall a total of 86,327,980 hospitalizations were included in the analysis. Pneumonia was recorded as the main hospitalization diagnosis in 7.4% (6,356,430 / 86,327,980) of

these hospitalizations, of which 0.6% (n=36,596) were coded as pneumococcal pneumonia.

During the post-vaccination period (2011-2013), the total number of pneumonia hospitalizations was 2,039,447. Considering the predicted number of 2,500,966 for the period, it was estimated that a total of 461,519 pneumonia hospitalizations was averted in Brazil in the post-vaccine introduction period considered in the study; 127,480 (27.6%) of which in children between 2-23 months of age and 192,723 (41.8%) in children under 5 years of age (Table 1).

Trends of observed pneumonia hospitalization rates, by age group, for the entire study period are presented in Figure 1, as well as the predicted rates for the post-vaccination period. The highest pneumonia burden was observed in children aged 2 to 23 months. In the period after PCV introduction, observed pneumonia hospitalization rates were lower than the predicted rates in all age groups, except for elderly (≥ 65 years), in which an increasing trend of pneumonia hospitalizations was found ($p=0.004$).

The estimated percent change in pneumonia hospitalization rates following PCV10 introduction show a significant decrease in both the target population (16.6%), and in the unvaccinated individuals aged 5-39 years (Table 2). PCV10 vaccination was not shown to decrease pneumonia hospitalization rates in individuals aged 40 years and more. A significant increase (9.9%, $p=0.004$) in pneumonia hospitalization rates was observed for individuals aged ≥ 65 years. For the control group, there was an increase in

hospitalizations for congenital malformations in children under two years of age; in the unvaccinated individuals aged ≥ 5 years, there was a small reduction in the rates of hospital admissions for non-respiratory causes, but an increased hospitalization was observed for individuals aged 10-17 years.

Averted pneumonia hospitalization costs

The direct cost of each hospitalized pneumonia case was estimated at 775.50 R\$ for the 2-11 month age group, and R\$ 780 for the 12-23 month age group in 2011. When these values were estimated for 2012 and 2013 and multiplied by the total number of pneumonia hospitalizations averted, the total averted costs of hospitalized pneumonia cases in children aged 2-23 months was approximately R\$ 106 million (Int\$163 million, and USD 51 million) for the 3 years period after PCV introduction (2011-2013). Highest costs were averted in the 2-11 month age group, where disease burden was higher (Table 3), representing 56.8% of total averted costs.

In sensitivity analysis, when considering the range of hospitalized pneumonia costs, estimated averted pneumonia costs for 2011-2013 period varied from R\$ 105 million to R\$ 403 million. (Figure 2).

Discussion

This study reports a relevant direct and indirect effect of PCV10 vaccination in Brazil on the incidence of pneumonia hospitalization. An unexpectedly significant

increase in rates of pneumonia hospitalization was found for individuals 65 years of age and more. Furthermore, significant reduction of economic burden due to pneumonia was demonstrated, as a result of averted hospitalized pneumonia cases. When the cost per case of pneumonia was assumed to be higher, as proposed by the regional literature,³⁹ averted costs increased two-fold.

We found a very small number (0,6%) of pneumococcal pneumonia recorded as pneumococcal pneumonia (ICD10 J13), similar to previous report in Brazil.⁴¹ Although it would be ideal to analyze the impact of PCV10 considering this specific outcome, this is probably not possible when using secondary data sources, which have been developed for administrative and not epidemiological use.

We observed that from 2005 to 2013 the rates of pneumonia hospitalizations were significant in all age groups in Brazil, which are comparable to the rates of the pre-intervention period with PCV7 in the US.¹⁹ The greatest burden of pneumonia was identified in children aged 2-23 months, with rates three times higher than those found for children 2-4 years. This finding underscores the importance of preventive interventions and early diagnosis of pneumonia in the first 2 years of life. The direct effect of PCV10 in hospitalization rates for pneumonia in children under two years of age (16.6%) was lower than those reported in Brazil in 3 metropolis (23-29%) soon after the first year of vaccination. Possible explanations could be the high quality of SIH-SUS data in these 3 Brazilian capitals, while for the country as a whole SIH-SUS quality varies across the municipalities.

Most studies of PCV on herd effect for pneumonia are based on 3+1 schedule,⁴² which is the PCV dosing schedule adopted in Brazil; evidence on 2+1 and 3+0 herd effect on pneumonia is still lacking. In this study, unlike in other countries, individuals 5-39 years of age showed a significant decrease in rates of pneumonia hospitalizations three years after the introduction of PCV10. In a study conducted in Uruguay with children under 15 years of age, no herd effect was found after five years the introduction of PCVs (PCV7 which was later replaced by PCV13).⁴³ In the United States, the herd effect was observed only nearly five years of the start PCV vaccination in individuals 18-39 years old.⁴⁴ The indirect effect found early for individuals aged 5-39 years in this study may reflect the high vaccination coverage of PCV10 (> 80-90%) achieved soon after the first year of vaccination in the country. In other age groups no PCV10 impact was observed. On the contrary, the observed increase in pneumonia hospitalizations in elderly was not expected. There is strong evidence of temporal association between respiratory infections by viral agents and episodes of bacterial pneumonia in the elderly.⁴⁵ The population >60 years of age in Brazil has been the target of annual vaccination campaigns against influenza virus for about two decades, reaching vaccination coverage of about 85%.¹⁶ Despite these two vaccination strategies which could be contributing to prevent the trend of rising rates of pneumonia hospitalization in individuals ≥ 65 years, we were not able to demonstrate such impact. In this way, the current evidence from a systematic review, points to little benefit from influenza vaccination in hospital morbidity among elderly.⁴⁶

Our study has some limitations which should be addressed. Due to the fact that we use a secondary source of data which has been originally developed for

administrative purposes, the possibility of misdiagnosis of the cause of hospitalization recorded cannot be ruled out. However, a recent study found good agreement between the diagnoses of pneumonia registered in SIH-SUS and those detected by primary data collected through active hospital surveillance, which tends to minimize the possibility of bias.³¹ As we used the non-nominal SIH-SUS database the identification and exclusion of duplicate records could not be performed. Thus, it is possible the number of hospitalizations may be over estimated as the hospitalization episodes considered in the numerator might represent the same event in the same patient, registered more than one time. However, we do not believe that this would impact our analyses, as previous studies have demonstrated that the distribution of duplicate records in SIH is randomly distributed in both the pre- and post-vaccination periods.¹⁸

Also, as SIH is the information system for hospitalizations in SUS only, hospitalizations occurring in the supplementary and private healthcare systems were not considered. Nevertheless the use of SIH-SUS only does not seem to reduce the validity of the study, since the SIH-SUS has a broad coverage of all hospitalizations in Brazil.²²

Although valued by decision makers in favour of vaccine impact on economic, it is important to note that the estimated costs averted represent only the cost of averted illness, not factored in the costs of the intervention, that is, the introduction of PCV10, including the vaccine itself as well as the costs of the burden of disease post vaccine introduction.⁴⁷ We demonstrated that as anticipated in pre PCV introduction the economic burden is indeed reduced. Additional studies considering the costs of the

intervention as well as the costs of averted disease, such as budget impact analysis, are desirable and would complement our results.

In conclusion, vaccination with PCV10 three year after its introduction in Brazil was associated with a relevant reduction in all-cause pneumonia hospitalizations in the target age groups for vaccination and in unvaccinated individuals, indicating the herd effect provided by vaccination. Further studies should be conducted to identify potential reasons for the observed increase in pneumonia hospitalization rates in the last few years in elderly considering that such increased trend is a matter of concern for public health decision-makers given the rapid aging of the Brazilian population.

Referências

1. WHO. The top 10 causes of death: The 10 leading causes of death by country income group (2012). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html> (accessed Dec 20, 2014).
2. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004; **39**: 1642-50.
3. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; **375**: 1969-87.
4. Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2013; **381**: 1380-90.
5. Walker CL, Perin J, Katz J, Tielsch JM, Black RE. Diarrhea as a risk factor for acute lower respiratory tract infections among young children in low income settings. *Journal of global health* 2013; **3**: 010402.
6. Constenla D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 2007; **22**: 268-78.
7. Andrade AL, Arguedas A, Benavides J, Minamisava R, de Brandileone MC, Soley C, et al. Bacteriology of community-acquired invasive disease found in a multicountry

prospective, population-based, epidemiological surveillance for Pneumococcus in children in Latin America. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012; **31**: 1312-4.

8. WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. *Vaccine* 2012; **30**: 4717-8.
9. Giglio N, Micone P, Gentile A. The pharmacoeconomics of pneumococcal conjugate vaccines in Latin America. *Vaccine* 2011; **29 Suppl 3**: C35-42.
10. Pirez MC, Algorta G, Cedres A, Sobrero H, Varela A, Giachetto G, et al. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011; **30**: 669-74.
11. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med* 2014; **2**: 387-94.
12. 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.
13. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; **54**: 893-7.
14. Berezin EN, de Moraes JC, Hong T, Todd M, Seljan MP. Pneumonia hospitalization in Brazil from 2003 to 2007. *Int J Infect Dis* 2012; **16**: e583-90.
15. National immunization program. Ministry of Health. Informe técnico da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada). http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/intro_pneumococica10_val_04_02_10_ver_final.pdf (accessed Jun 10, 2015).
16. DATASUS. Brazil. Ministry of health. Health information. Vaccination coverage. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/cpnibr.def> (accessed May 10, 2014).
17. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier 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. 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.
19. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013; **369**: 155-63.
20. Koshy E, Murray J, Bottle A, Sharland M, Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997-2008. *Thorax* 2010; **65**: 770-4.
21. IBGE. Pesquisa nacional de saúde 2013. 1a ed. gestão Mdpoe, editor. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística,; 2015.
22. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* 2011; **377**: 1778-97.

23. WHO. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision 2010 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en> (accessed Jan 5, 2011).
24. DATASUS. Brazil. Ministry of health. Health information. Epidemiological and morbidity. (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>) (accessed 18 Apr, 2013).
25. IBGE. Statistics. Brazilian census. http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm (accessed Mar 15, 2013).
26. National immunization program. Informe técnico da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada). Brasília, Brazil: Ministry of Health 2010.
27. DATASUS. Brazil. Ministry of health. File transfer service. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=25> (accessed May 12, 2014).
28. Grundy E. Demography and public health. In: Detels R, Beaglehole R, Lansang M, Gulliford M, Martin C, editors. Oxford Textbook of Public Health: Oxford University Press; 2009. p. 734-51.
29. Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods 7ed: Iowa State University Press Ames; 1980.
30. Nunes S, Itria A, Minamisava R, Vieira MA, Pessoa-Júnior V, Andrade AL, et al., editors. Custos de pneumonias hospitalizadas no Brasil: análise comparativa por diferentes métodos de custeio. 4th Latin America Conference International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); 2013; Buenos Aires: Revista ISPOR Conference.
31. 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.
32. DATASUS. Health care price database. <http://bps.saude.gov.br/index.cfm>. (accessed May 20, 2011).
33. ABCFARMA. Associação brasileira do comércio farmacêutico. http://www.abcfarma.org.br/sobre.asp#.UJgxPW9G_bE. (accessed May 10, 2014).
34. DATASUS. SIGTAP: sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. (accessed Abril 11, 2015).
35. BCB. Conversão de moedas. <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp> (accessed Feb 23, 2015).
36. World bank. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$) <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP> (accessed Mar 25, 2015).
37. IBGE. Índice nacional de preços ao consumidor amplo - IPCA e índice nacional de preços ao consumidor - INPC. http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/defaultinpc.shtm (accessed Jan 30, 2015).

38. Sartori AM, de Soarez PC, Novaes HM. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. *J Epidemiol Community Health* 2012; **66**: 210-7.
39. Sinha A, Constenla D, Valencia JE, O'Loughlin R, Gomez E, de la Hoz F, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev Panam Salud Publica* 2008; **24**: 304-13.
40. Index Mundi. Historical data graphs per year. Inflation rate (consumer prices). <http://www.indexmundi.com/g/g.aspx?v=71&c=us&l=en> (accessed Feb 15, 2015).
41. Novaes HM, Sartori AM, Soarez PC. Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004 - 2006. *Revista de saude publica* 2011; **45**: 539-47.
42. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Knoll MD, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *Pediatr Infect Dis J* 2014; **33 Suppl 2**: S161-71.
43. Hortal M, Estevan M, Meny M, Iraola I, Laurani H. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. *PLoS One* 2014; **9**: e98567.
44. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; **369**: 1179-86.
45. Simonsen L, Taylor RJ, Young-Xu Y, Haber M, May L, Klugman KP. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio* 2011; **2**: e00309-10.
46. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; **12**: 36-44.
47. van der Putten IM, Evers SM, Deogaonkar R, Jit M, Hutubessy RC. Stakeholders' perception on including broader economic impact of vaccines in economic evaluations in low and middle income countries: a mixed methods study. *BMC Public Health* 2015; **15**: 356.

Table 1. Observed, predicted, and estimated number of all-cause pneumonia hospitalization cases averted following PCV10 introduction, by age-group. Brazil, 2011-2013.

Age-group	Observed cumulative number	Predicted cumulative number	Number of averted cases of all-cause pneumonia hospitalizations
2-23 mo	442,186	569,666	127,480
2-11 mo	250,342	322,856	72,514
12-23 mo	191,844	246,810	54,966
2-4 y	241,706	306,949	65,243
5-9 y	128,160	179,065	50,905
10-17 y	84,665	129,879	45,214
18-39 y	208,182	299,367	91,185
40-64 y	351,836	415,838	64,002
≥ 65 y	582,712	600,202	17,490

Table 2. Observed and predicted all-cause pneumonia hospitalization rates and percentage change in rates by age-group, following PCV10 introduction. Brazil, 2011-2013.

Age-group	Observed cumulative rates (n/100,000 pop)	Predicted cumulative rates (n/100,000 pop)	% Change in all-cause pneumonia rates (95% CI)	P-value	% Change in control outcome* rates (95% CI)	P-value
2-23 mo	9,148.63	10,966.91	-16.6 (-32.1; -1.0)	0.016	13.6 (1.6; 25.6)	0.000
2-11 mo	11,301.57	13,085.21	-13.6 (-24.3; -3.0)	0.046	15.1 (3.2; 27.1)	0.000
12-23 mo	7,326.93	9,177.12	-20.2 (-38.1; -2.3)	0.002	11.6 (1.5; 21.6)	0.000
2-4 y	2,967.60	3,466.35	-14.4 (-28.1; -0.7)	0.024	-4.5 (-15.0; 6.0)	0.060
5-9 y	871.01	1,053.96	-17.4 (-30.1; -4.6)	0.001	-5.9 (-10.7; -1.1)	0.000
10-17 y	308.46	359.28	-14.1 (-26.7; -1.6)	0.000	5.1 (1.2; 9.1)	0.000
18-39 y	288.45	340.23	-15.2 (-29.1; -1.3)	0.000	-5.6 (-10.8; -0.5)	0.002
40-64 y	668.56	702.51	-4.8 (-24.3; 14.6)	0.141	-9.2 (-17.1; -1.4)	0.004
≥ 65 y	3,887.26	3,538.14	9.9 (1.7; 18.1)	0.004	-5.3 (-9.2; -1.3)	0.007

All analysis excluded influenza pandemic months;

*Control outcome for children aged <5 years was hospitalization due to congenital malformation. Control outcome for the other age groups was the group of hospitalizations for non-respiratory causes.

Table 3. Cost per case and total estimated costs of averted hospitalized pneumonia cases following PCV10 introduction in children, by age group. Brazil, 2011-2013.

Year Age group	Predicted number of cases	Observed number of cases	Number of averted cases	Cost per hospitalized pneumonia case in R\$*	Total estimated costs of averted hospitalized pneumonia cases		
					R\$*	Int\$**	USD***
2011							
2-11mo	107,933	87,446	20,487	775.50	15,887,669	23,354,873	8,420,464
12-23mo	83,777	67,987	15,790	780.00	12,316,200	18,104,814	6,527,586
2-23mo	191,710	155,433	36,277		28,203,869	41,459,687	14,948,050
2012							
2-11mo	107,619	82,650	24,969	824.88	20,596,429	31,306,572	10,298,214
12-23mo	82,270	63,238	19,032	829.67	15,790,279	24,001,225	7,895,140
2-23mo	189,889	145,888	44,001		36,386,708	55,307,796	18,193,354
2013							
2-11mo	107,304	80,246	27,058	873.64	23,638,951	38,058,711	10,164,749
12-23mo	80,763	60,619	20,144	878.71	17,700,734	28,498,182	7,611,316
2-23mo	188,067	140,865	47,202		41,339,685	66,556,893	17,776,065
TOTAL	569,666	442,186	127,480	-	105,930,262	163,324,377	50,917,469

* Brazilian Reais R\$*

** International dollars

***USD,US dollar

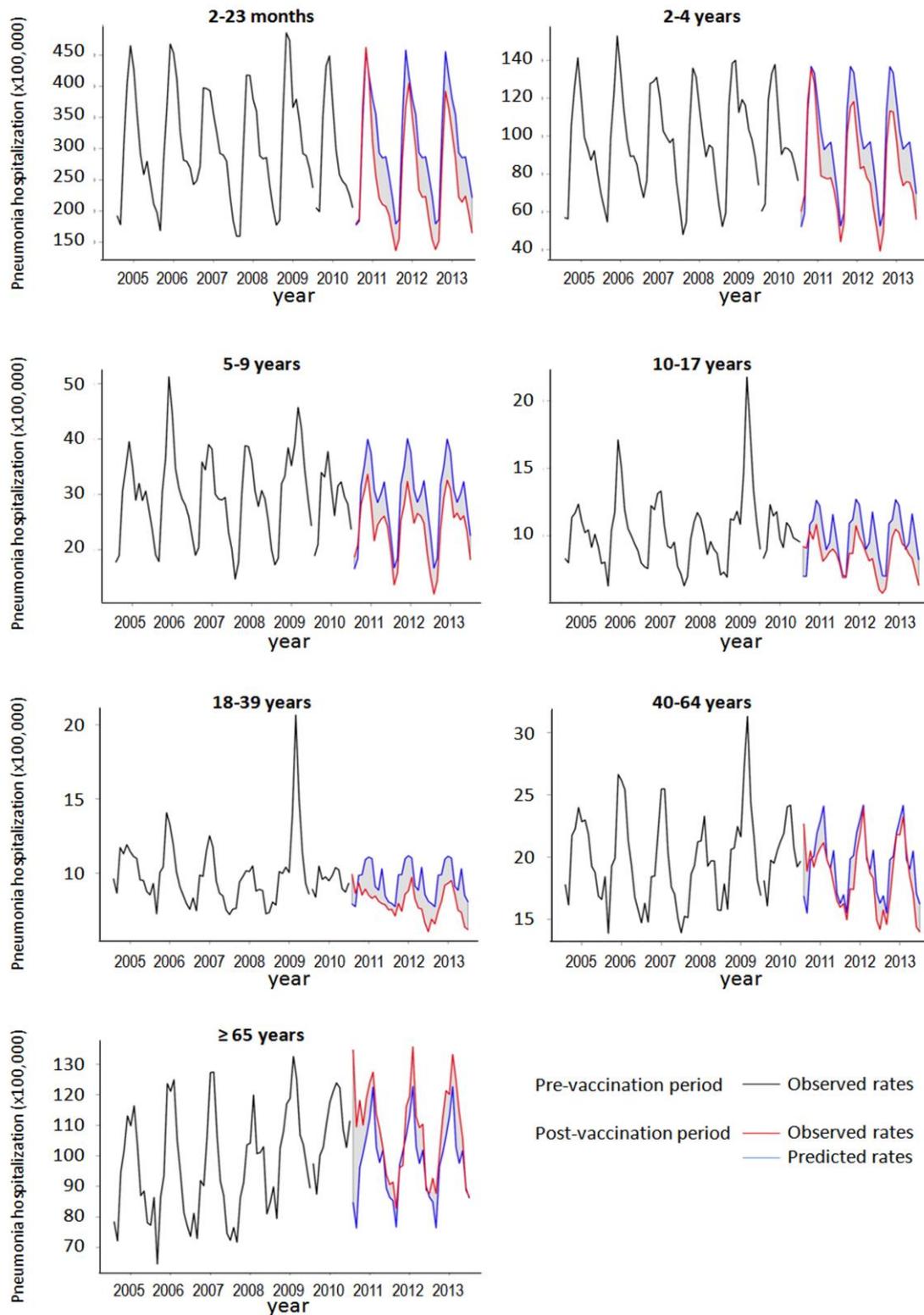


Figure 1. Observed and predicted pneumonia hospitalization rates per 100,000 population, by age groups. Pre-vaccination period: 2005-2009; Transition period (year of PCV10 introduction): 2010; Post-vaccination period: 2011-2013. Shaded areas represent the changes in the predicted hospitalization rates in the post-vaccination period. Brazil, 2005-2013.

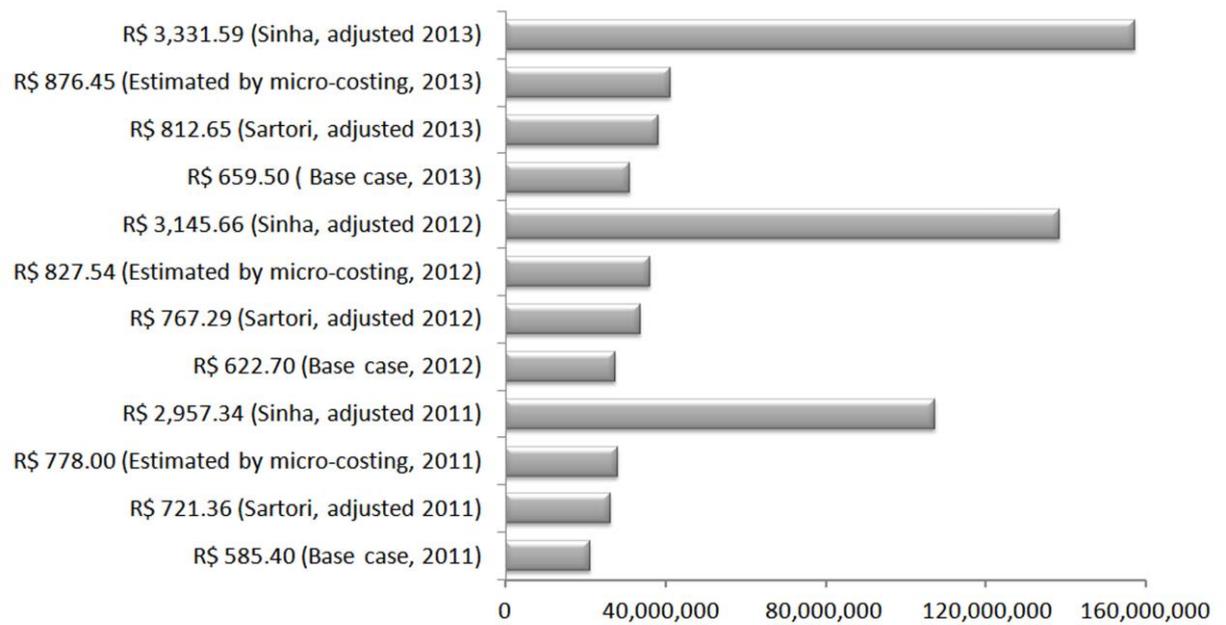


Figure 2. Tornado diagram showing sensitivity analysis of total estimated averted pneumonia hospitalization costs, considering upper and lower cost estimates for years 2011-2013. Brazil.

7 DISCUSSÃO

A hospitalização é considerada um marcador da gravidade da pneumonia. Este estudo evidenciou redução da incidência de hospitalizações por pneumonia na faixa etária de 2 meses a 39 anos, após a introdução da PCV10 no Brasil, com número elevado de casos evitados. Também foi detectado aumento não esperado das taxas de hospitalizações por pneumonia em idosos.

A maioria das evidências de impacto das PCVs na morbidade por pneumonia refere-se à PCV7 em países de alta renda (Koshy *et al.*, 2010; Simonsen *et al.*, 2011; Griffin *et al.*, 2013). No entanto, considerando-se que o Brasil é um país de média renda, com desigualdades socioeconômicas importantes, nossos resultados podem subsidiar a decisão de introduzir a vacina em outros países de média e baixa renda.

Os achados do nosso estudo mostram que as taxas de hospitalizações por pneumonia foram expressivas em todos os grupos etários, e mesmo no período pós-vacinação com a PCV10 a maior carga de pneumonia foi observada na faixa etária de 2 a 23 meses, com incidências comparáveis às do período pré-PCV7 nos EUA (Griffin *et al.*, 2013). Uma investigação conduzida na África do Sul também detectou alta incidência de pneumonia no primeiro ano de vida na presença de altas coberturas de vacinação com a PCV13 (le Roux *et al.*, 2015), comparáveis às coberturas brasileiras com a PCV10. Esse cenário de redução da carga da pneumonia pela vacinação, mas com manutenção de altas incidências da doença, em países de média e baixa renda, apontam para a necessidade de melhor compreensão da epidemiologia da pneumonia e do aumento de investimentos no combate aos seus determinantes sociais e biológicos.

O atraso na idade de administração de vacinas e outros aspectos ligados à adesão vacinal podem estar interferindo no efeito das PCVs no Brasil (Saraiva *et al.*, 2015) e possivelmente em outros países. Um maior tempo de exposição do indivíduo ao risco de infecção, teoricamente sem imunidade adequada, é a principal consequência decorrente do atraso vacinal. Esses são fatores que podem contribuir para a persistência da alta morbidade hospitalar por pneumonia em menores de 2 anos, apesar das boas coberturas vacinais.

Nas últimas décadas, a morbimortalidade por pneumonia tem declinado no mundo em diferentes faixas etárias em decorrência, em grande parte, da ampliação do número de vacinas nos programas de vacinação (sarampo, influenza, coqueluche, Hib e PCV). Entretanto, o impacto das PCVs na pneumonia não tem sido uniforme. Nos EUA e na Austrália, a redução das hospitalizações por pneumonia foi de 39% em crianças menores de 2 anos de idade após, respectivamente, quatro anos e dois anos da vacinação com a PCV7 (Grijalva *et al.*, 2007; Jardine *et al.*, 2010), o que representa um impacto maior do que os 16,6% obtido no presente estudo para a mesma faixa etária, três anos após a introdução da PCV10. O efeito direto da PCV10 nas hospitalizações por pneumonia nas três capitais brasileiras (Belo Horizonte, Recife e Curitiba) (Afonso *et al.*, 2013), com apenas um ano de vacinação, foi superior ao observado para o Brasil em três anos. Essas diferenças de efeito podem ser explicadas, pelo menos em parte, pela variabilidade da qualidade dos dados do SIH-SUS para um país com mais de 5.000 municípios (Bittencourt *et al.*, 2006; Paim *et al.*, 2011). Por outro lado, percebe-se similaridade entre o efeito direto da PCV10 nas hospitalizações por pneumonia em menores de um ano (declínio de 13,6%) para o Brasil no presente estudo, como observado por outros autores, usando o SIH-SUS após dois anos de vacinação (10,38%) (Scotta *et al.*, 2014).

Em nosso país, diferentemente do que ocorre em outros, indivíduos de 5 a 39 anos de idade apresentaram um decréscimo significativo das taxas de hospitalizações por pneumonia três anos após a introdução da PCV10. Em estudo conduzido no Uruguai com menores de 15 anos de idade, não foi observado efeito indireto cinco anos após a introdução das PCVs no programa de imunização (PCV7, substituída posteriormente pela PCV13) (Hortal *et al.*, 2014). Os Estados Unidos detectaram efeito indireto em indivíduos de 18 a 39 anos com quatro anos de uso da PCV7, e entre indivíduos de 5-17 anos somente após sete anos de vacinação (Grijalva *et al.*, 2007; Simonsen *et al.*, 2011). O efeito indireto encontrado no Brasil possivelmente reflete as ótimas coberturas vacinais (80-90%) desde o primeiro ano de início da vacinação. Além disso, o esquema vacinal 3+1 adotado pelo PNI é considerado o melhor, por favorecer o desenvolvimento da efeito indireto para pneumonia sem bacteremia (Loo *et al.*, 2014).

Em nosso estudo, a população de idosos não apresentou efeito indireto da PCV10. Em vez disso, observou-se aumento significativo das hospitalizações por

pneumonia, resultado este preocupante para os gestores de saúde pública, dado o rápido envelhecimento da população brasileira. No Brasil e no mundo, as medidas mais efetivas de prevenção da gripe e da pneumonia disponíveis para idosos no âmbito da saúde coletiva são as vacinas pneumocócicas (PPV23 e PCV13) e contra a influenza (Chidiac e Ader, 2009; Bonten *et al.*, 2015). Vale ressaltar alguns aspectos importantes, dentre eles, a menor resposta imunogênica ao uso da vacina contra a gripe observada nessa faixa etária (Osterholm *et al.*, 2012). Por essa razão, a necessidade de novas vacinas antigripais para idosos, com maior número de antígenos e concentração antigênica, tem sido amplamente reconhecida (Jefferson *et al.*, 2005; Osterholm *et al.*, 2012). A efetividade da vacina pneumocócica é mais bem demonstrada na prevenção da DIP, que é a principal complicação da pneumonia no idoso (Chidiac e Ader, 2009). Diferentemente da vacina contra influenza, a vacinação com a PPV23 é disponibilizada pelo SUS apenas para idosos institucionalizados ou comprovadamente com fatores de risco para infecções pneumocócicas, e a PCV13 não se encontra disponível no setor público de saúde do Brasil. Recente estudo brasileiro sugere que a vacinação universal com a PPV23 em indivíduos com 60 anos ou mais seria uma intervenção altamente custo-efetiva para a prevenção de hospitalizações e mortes de idosos por DIP e pneumonia no país (de Soarez *et al.*, 2015).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Os dados de hospitalizações por pneumonia da saúde suplementar e privada não foram analisados. No entanto, a base de dados do SIH-SUS tem ampla cobertura das hospitalizações realizadas no Brasil (Paim *et al.*, 2011). Estudo recente observou boa concordância do diagnóstico de pneumonia registrado no SIH-SUS e o detectado em prontuário em uma capital brasileira (Sgambatti *et al.*, 2015), mas não tivemos conhecimento de outro estudo de validação do diagnóstico de pneumonia do SIH-SUS para o Brasil. Para a avaliação do impacto da vacina pneumocócica nas hospitalizações por pneumonia seria desejável analisar os casos confirmados de etiologia pneumocócica, entretanto, são raros os estudos populacionais com esse foco por causa das dificuldades inerentes à confirmação etiológica laboratorial (Andrade, Oliveira, *et al.*, 2012; Arguedas *et al.*, 2012). Além disso, nós encontramos um número extremamente pequeno (0,6%) de registros de pneumonia pneumocócica (J13) nos bancos do SIH-SUS, semelhante ao encontrado por outros autores (Novaes *et al.*, 2011). As bases de dados do SIH-SUS utilizadas neste

estudo não eram nominais, o que impossibilitou a identificação e exclusão de registros duplicados. Neste estudo, assumimos que a distribuição dos registros duplicados do SIH-SUS nos períodos pré e pós-vacinal ocorreu aleatoriamente.

Para reduzir a possibilidade de erro na avaliação do impacto da PCV10 foram incluídas no estudo as séries temporais de hospitalizações por outras causas como grupo de comparação das hospitalizações por pneumonia. Embora as taxas de hospitalizações por causas não respiratórias também tenham caído no período pós-vacinação, o declínio observado foi significativamente menor quando comparado ao verificado para as taxas de hospitalizações por pneumonia, exceto na faixa etária de 40-64 anos. Isso indica que a redução das hospitalizações por pneumonia não ocorreu por conta da redução das hospitalizações por todas as causas, nos anos estudados. A vacina rotavírus introduzida no Brasil em 2006, pode ter contribuído para essa redução das taxas de hospitalizações por causas não respiratórias em crianças. Por outro lado, as taxas de hospitalizações por malformações congênitas apresentaram crescimento no período de 2011 a 2013. A melhoria no diagnóstico e o aumento de leitos de UTI neonatal podem ter contribuído para uma maior sobrevivência de recém-nascidos com malformações congênitas e, possivelmente, para o maior número de hospitalizações dos sobreviventes no período pós-neonatal.

O benefício da vacinação com a PCV10 na redução das hospitalizações por pneumonia no Brasil é inquestionável. Todavia, a pneumonia continua apresentando significativa carga de hospitalizações. O desenvolvimento de outros estudos epidemiológicos de base populacional é recomendável para monitorar as tendências da pneumonia e para subsidiar as políticas públicas de saúde do Brasil.

8 CONCLUSÕES

Após três anos de vacinação com a PCV10 no Brasil, as hospitalizações por pneumonia reduziram significativamente entre a população de indivíduos de até 39 anos de idade.

Apesar da introdução da PCV10 no Brasil e das altas coberturas vacinais na infância, houve tendência de aumento das taxas de internação de pneumonia em indivíduos acima de 65 anos.

REFERÊNCIAS

- ACIP. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 61, n. 40, p. 816-9, Oct 12, 2012.
- AFONSO, E. T.; MINAMISAVA, R.; BIERRENBACH, A. L. et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 19, n. 4, p. 589-97, Apr, 2013.
- ANDRADE, A. L.; ARGUEDAS, A.; BENAVIDES, J. et al. Bacteriology of community-acquired invasive disease found in a multicountry prospective, population-based, epidemiological surveillance for *Pneumococcus* in children in latin America. **Pediatr Infect Dis J**, v. 31, n. 12, p. 1312-4, Dec, 2012.
- ANDRADE, A. L.; OLIVEIRA, R.; VIEIRA, M. A. et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiania, Brazil. **Vaccine**, v. 30, n. 10, p. 1901-9, Feb 27, 2012.
- ANDRADE, A. L.; TERNES, Y. M.; VIEIRA, M. A. et al. Direct effect of 10-valent conjugate pneumococcal vaccination on pneumococcal carriage in children Brazil. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e98128, 2014.
- ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1.702 de 19 de abril de 2010**. Brasília: Diário Oficial da União. Supl ao nº 73: 3-4 p. 2010.
- ARGUEDAS, A.; ABDELNOUR, A.; SOLEY, C. et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San Jose, Costa Rica. **Vaccine**, v. 30, n. 13, p. 2342-8, Mar 16, 2012.
- BEALL, B. Vaccination with the pneumococcal 7-valent conjugate: a successful experiment but the species is adapting. **Expert Rev Vaccines**, v. 6, n. 3, p. 297-300, Jun, 2007.
- BENAVIDES, J. A.; OVALLE, O. O.; SALVADOR, G. R. et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Bogota, Colombia. **Vaccine**, v. 30, n. 40, p. 5886-92, Aug 31, 2012.
- BEREZIN, E. N.; DE MORAES, J. C.; HONG, T. et al. Pneumonia hospitalization in Brazil from 2003 to 2007. **Int J Infect Dis**, v. 16, n. 8, p. e583-90, Aug, 2012.
- BITTENCOURT, S. A.; CAMACHO, L. A.; LEAL MDO, C. [Hospital Information Systems and their application in public health]. **Cad Saude Publica**, v. 22, n. 1, p. 19-30, Jan, 2006.
- BLACK, R. E.; COUSENS, S.; JOHNSON, H. L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. **Lancet**, v. 375, n. 9730, p. 1969-87, Jun 5, 2010.
- BOGAERT, D.; DE GROOT, R.; HERMANS, P. W. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. **Lancet Infect Dis**, v. 4, n. 3, p. 144-54, Mar, 2004.

BONTEN, M. J.; HUIJTS, S. M.; BOLKENBAAS, M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. **N Engl J Med**, v. 372, n. 12, p. 1114-25, Mar 19, 2015.

BRADLEY, J. S.; BYINGTON, C. L.; SHAH, S. S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, v. 53, n. 7, p. e25-76, Oct, 2011.

BRANDILEONE, M. C.; DE ANDRADE, A. L.; DI FABIO, J. L. et al. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. **J Infect Dis**, v. 187, n. 8, p. 1206-12, Apr 15, 2003.

BUSTREO, F.; OKWO-BELE, J. M.; KAMARA, L. World Health Organization perspectives on the contribution of the Global Alliance for Vaccines and Immunization on reducing child mortality. **Arch Dis Child**, v. 100 Suppl 1, p. S34-7, Feb, 2015.

CAMPBELL, H.; NAIR, H. Child pneumonia at a time of epidemiological transition. **Lancet Glob Health**, v. 3, n. 2, p. e65-6, Feb, 2015.

CARDOSO, M. R.; NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; FERRERO, F. et al. Penicillin-resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. **Arch Dis Child**, v. 93, n. 3, p. 221-5, Mar, 2008.

CASADO FLORES, J.; NIETO MORO, M.; BERRON, S. et al. Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural effusion for the rapid diagnosis of infection by *Streptococcus pneumoniae*. **Eur J Pediatr**, v. 169, n. 5, p. 581-4, May, 2010.

CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 54, n. 36, p. 893-7, Sep 16, 2005.

_____. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine--worldwide, 2000-2008. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 57, n. 42, p. 1148-51, Oct 24, 2008.

_____. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine—United States, 1997–2006. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 58, n. 1, p. 1-4, Jan 16, 2009.

_____. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 59, n. 9, p. 258-61, Mar 12, 2010.

CHEVALLIER, B.; VESIKARI, T.; BRZOSTEK, J. et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. **Pediatr Infect Dis J**, v. 28, n. 4 Suppl, p. S109-18, Apr, 2009.

CHIBUK, T. K.; ROBINSON, J. L.; HARTFIELD, D. S. Pediatric complicated pneumonia and pneumococcal serotype replacement: trends in hospitalized children pre and post introduction of routine vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7). **Eur J Pediatr**, v. 169, n. 9, p. 1123-8, Sep, 2010.

CHIDIAC, C.; ADER, F. Pneumococcal vaccine in the elderly: a useful but forgotten vaccine. **Aging Clin Exp Res**, v. 21, n. 3, p. 222-8, Jun, 2009.

CHIEN, Y. W.; KLUGMAN, K. P.; MORENS, D. M. Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. **N Engl J Med**, v. 361, n. 26, p. 2582-3, Dec 24, 2009.

CHIESA, A. M.; WESTPHAL, M. F.; AKERMAN, M. [Acute respiratory diseases: a study on health inequalities]. **Cad Saude Publica**, v. 24, n. 1, p. 55-69, Jan, 2008.

CONKLIN, L.; LOO, J. D.; KIRK, J. et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. **Pediatr Infect Dis J**, v. 33 Suppl 2, p. S109-18, Jan, 2014.

CONSTENLA, D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. **Rev Panam Salud Publica**, v. 22, n. 4, p. 268-78, Oct, 2007.

CUTTS, F. T.; ZAMAN, S. M.; ENWERE, G. et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 365, n. 9465, p. 1139-46, Mar 26-Apr 1, 2005.

DATASUS. Brasil. Ministério da Saúde. Informações em Saúde. Sistema de informações de mortalidade. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/inf10uf.def> >. Acesso em: 8 fev 2013.

_____. Brasil. Ministério da saúde. Sistema de Informações de Nascidos Vivos. Disponível em: < <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=28&pad=31655> >. Acesso em: 16 fev 2013.

_____. Brasil. Ministério da Saúde. Transferência de arquivos. Disponível em: < <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=25> >. Acesso em: 14 mai 2014.

_____. Brasil. Ministério da Saúde. Informações em saúde. Coberturas vacinais. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/cpnibr.def> >. Acesso em: 10 mai 2015.

DE ANDRADE, A. L.; DE ANDRADE, J. G.; MARTELLI, C. M. et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* b conjugate vaccine on childhood pneumonia: a case-control study in Brazil. **Int J Epidemiol**, v. 33, n. 1, p. 173-81, Feb, 2004.

DE QUADROS, C. A. From global to regional: the importance of pneumococcal disease in Latin America. **Vaccine**, v. 27 Suppl 3, p. C29-32, Aug 21, 2009.

DE SOAREZ, P. C.; SARTORI, A. M.; FREITAS, A. C. et al. Cost-Effectiveness Analysis of Universal Vaccination of Adults Aged 60 Years with 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine versus Current Practice in Brazil. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0130217, 2015.

DECOUSSER, J. W.; OVETCHKINE, P.; COLLIGNON, A. et al. Multicentre study of the molecular epidemiology, serotypes and antimicrobial susceptibility patterns of invasive *Streptococcus pneumoniae* invasive isolated from children in the Ile de France area. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 23, n. 1, p. 27-33, Jan, 2004.

DOMINGUES, C. M.; VERANI, J. R.; MONTENEGRO RENOINER, E. I. et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. **Lancet Respir Med**, v. 2, n. 6, p. 464-71, Jun, 2014.

DOWELL, S. F.; GARMAN, R. L.; LIU, G. et al. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. **Clin Infect Dis**, v. 32, n. 5, p. 824-5, Mar 1, 2001.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Synflorix Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Disponível em: <
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000973/WC500054347.pdf>. Acesso em: May 14 2015.

FDA. Approval Letter - February 17, 2000. 99-0279 and 99-07. Food and Drug Administration. Disponível em: <
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm137057.htm>>. Acesso em: Feb 19 2015.

_____. Vaccines: approved products. Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine). Disponível em: <
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>> External >. Acesso em: Mar 20 2015.

FEIKIN, D. R.; KAGUCIA, E. W.; LOO, J. D. et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. **PLoS Med**, v. 10, n. 9, p. e1001517, 2013.

FERONE, E. A.; BEREZIN, E. N.; DURIGON, G. S. et al. Clinical and epidemiological aspects related to the detection of adenovirus or respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection. **J Pediatr (Rio J)**, v. 90, n. 1, p. 42-9, Jan-Feb, 2014.

FRY, A. M.; ZELL, E. R.; SCHUCHAT, A. et al. Comparing potential benefits of new pneumococcal vaccines with the current polysaccharide vaccine in the elderly. **Vaccine**, v. 21, n. 3-4, p. 303-11, Dec 13, 2002.

GREENWOOD, B. M.; WEBER, M. W.; MULHOLLAND, K. Childhood pneumonia--preventing the worlds biggest killer of children. **Bull World Health Organ**, v. 85, n. 7, p. 502-3, Jul, 2007.

GRIFFIN, M. R.; ZHU, Y.; MOORE, M. R. et al. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. **N Engl J Med**, v. 369, n. 2, p. 155-63, Jul 11, 2013.

GRIJALVA, C. G.; NUORTI, J. P.; ARBOGAST, P. G. et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. **Lancet**, v. 369, n. 9568, p. 1179-86, Apr 7, 2007.

GRUNDY E. Demography and public health. In: DETELS, R.; BEAGLEHOLE, R., *et al* (Ed.). **Oxford Textbook of Public Health**. 5 ed: Oxford University Press, v.2 2009. p.734-751.

HALLORAN, M. E. Overview of vaccine field studies: types of effects and designs. **J Biopharm Stat**, v. 16, n. 4, p. 415-27, 2006.

HANQUET, G.; VALENCIANO, M.; SIMONDON, F. et al. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. **Vaccine**, v. 31, n. 48, p. 5634-42, Nov 19, 2013.

HANSEN, J.; BLACK, S.; SHINEFIELD, H. et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. **Pediatr Infect Dis J**, v. 25, n. 9, p. 779-81, Sep, 2006.

HAUSDORFF, W. P.; FEIKIN, D. R.; KLUGMAN, K. P. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. **Lancet Infect Dis**, v. 5, n. 2, p. 83-93, Feb, 2005.

HAUSDORFF, W. P.; VAN DYKE, M. K.; VAN EFFELTERRE, T. Serotype replacement after pneumococcal vaccination. **Lancet**, v. 379, n. 9824, p. 1387-8; author reply 1388-9, Apr 14, 2012.

HEALTH CANADA DRUGS AND HEALTH PRODUCTS. Notice of Decision for SYNFLORIX™. Disponível em: < http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2009_synflorix_119056-eng.php >. Acesso em: May 10 2015.

HORTAL, M.; ESTEVAN, M.; IRAOLA, I. et al. A population-based assessment of the disease burden of consolidated pneumonia in hospitalized children under five years of age. **Int J Infect Dis**, v. 11, n. 3, p. 273-7, May, 2007.

HORTAL, M.; ESTEVAN, M.; MENY, M. et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e98567, 2014.

IBGE. Pesquisa nacional por amostra de domicílios - suplemento Disponível em: < http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama_saude_brasil_2003_2008/ >. Acesso em: 20 abr 2012.

_____. Estatísticas. Censos populacionais brasileiros. Disponível em: < http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm >. Acesso em: 13 mar 2013.

_____. Population Census, 2010a . . Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2012/default.shtm> >. Acesso em: 10 march 2013.

_____. Pesquisa nacional de saúde 2013. Disponível em: < http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013_vol2/default.shtm >. Acesso em: 20 jun 2015.

INTERNATIONAL VACCINE ACCESS CENTER. VIMS Report: Global Vaccine Introduction. Disponível em: < http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/vims/IVAC_VIMS_Report%202015Jan.pdf >. Acesso em: Jun 10 2015.

JACKSON, M. L.; NEUZIL, K. M.; THOMPSON, W. W. et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. **Clin Infect Dis**, v. 39, n. 11, p. 1642-50, Dec 1, 2004.

- JARDINE, A.; MENZIES, R. I.; MCINTYRE, P. B. Reduction in hospitalizations for pneumonia associated with the introduction of a pneumococcal conjugate vaccination schedule without a booster dose in Australia. **Pediatr Infect Dis J**, v. 29, n. 7, p. 607-12, Jul, 2010.
- JEFFERSON, T.; RIVETTI, D.; RIVETTI, A. et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. **Lancet**, v. 366, n. 9492, p. 1165-74, Oct 1, 2005.
- JOHNSON, H. L.; DELORIA-KNOLL, M.; LEVINE, O. S. et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. **PLoS Med**, v. 7, n. 10, Oct, 2010.
- JOKINEN, J.; RINTA-KOKKO, H.; SIIRA, L. et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children--a population-based study. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0120290, 2015.
- JOLOBA, M. L.; WINDAU, A.; BAJAKSOUZIAN, S. et al. Pneumococcal conjugate vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates and the antimicrobial susceptibility of such isolates in children with otitis media. **Clin Infect Dis**, v. 33, n. 9, p. 1489-94, Nov 1, 2001.
- JUVEN, T.; MERTSOLA, J.; TOIKKA, P. et al. Clinical profile of serologically diagnosed pneumococcal pneumonia. **Pediatr Infect Dis J**, v. 20, n. 11, p. 1028-33, Nov, 2001.
- JUVEN, T.; MERTSOLA, J.; WARIS, M. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. **Pediatr Infect Dis J**, v. 19, n. 4, p. 293-8, Apr, 2000.
- KHOIE, T.; TIERNAN, R.; DEVORE, N. Prevnar 13™ (PCV13): Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM197 Protein). Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM279681.pdf>>. Acesso em: 12 2013.
- KLUGMAN, K. P.; MADHI, S. A.; HUEBNER, R. E. et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. **N Engl J Med**, v. 349, n. 14, p. 1341-8, Oct 2, 2003.
- KOSHY, E.; MURRAY, J.; BOTTLE, A. et al. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997-2008. **Thorax**, v. 65, n. 9, p. 770-4, Sep, 2010.
- LAGOS, R.; DI FABIO, J. L.; MOENNE, K. et al. [The use of chest X-rays for surveillance of bacterial pneumonias in children in Latin America]. **Rev Panam Salud Publica**, v. 13, n. 5, p. 294-302, May, 2003.
- LANATA, C. F.; RUDAN, I.; BOSCHI-PINTO, C. et al. Methodological and quality issues in epidemiological studies of acute lower respiratory infections in children in developing countries. **Int J Epidemiol**, v. 33, n. 6, p. 1362-72, Dec, 2004.
- LE MONNIER, A.; CARBONNELLE, E.; ZAHAR, J. R. et al. Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. **Clin Infect Dis**, v. 42, n. 8, p. 1135-40, Apr 15, 2006.

LE ROUX, D. M.; MYER, L.; NICOL, M. P. et al. Incidence and severity of childhood pneumonia in the first year of life in a South African birth cohort: the Drakenstein Child Health Study. **Lancet Glob Health**, v. 3, n. 2, p. e95-e103, Feb, 2015.

LINDEN, A.; ADAMS, J. L. Applying a propensity score-based weighting model to interrupted time series data: improving causal inference in programme evaluation. **J Eval Clin Pract**, v. 17, n. 6, p. 1231-8, Dec, 2011.

LOO, J. D.; CONKLIN, L.; FLEMING-DUTRA, K. E. et al. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. **Pediatr Infect Dis J**, v. 33 Suppl 2, p. S161-71, Jan, 2014.

LUTFIYYA, M. N.; HENLEY, E.; CHANG, L. F. et al. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. **Am Fam Physician**, v. 73, n. 3, p. 442-50, Feb 1, 2006.

MADHI, S. A.; DE WALS, P.; GRIJALVA, C. G. et al. The burden of childhood pneumonia in the developed world: a review of the literature. **Pediatr Infect Dis J**, v. 32, n. 3, p. e119-27, Mar, 2013.

MADHI, S. A.; LEVINE, O. S.; HAJJEH, R. et al. Vaccines to prevent pneumonia and improve child survival. **Bull World Health Organ**, v. 86, n. 5, p. 365-72, May, 2008.

MARCHESE, A.; TONOLI, E.; BALISTRERI, G. et al. Antibiotic susceptibility patterns and serotypes of antibiotic resistant and/or invasive *Streptococcus pneumoniae* strains circulating in Italy. **Microb Drug Resist**, v. 6, n. 2, p. 163-70, Summer, 2000.

MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A. **Generalized linear models**. 2 ed. Florida: Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 1989. 532 p.

MELEGARO, A.; EDMUNDS, W. J.; PEBODY, R. et al. The current burden of pneumococcal disease in England and Wales. **J Infect**, v. 52, n. 1, p. 37-48, Jan, 2006.

MICHELOW, I. C.; OLSEN, K.; LOZANO, J. et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. **Pediatrics**, v. 113, n. 4, p. 701-707, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. Brasília. 2006

_____. **Informe técnico da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)**. Programa nacional de Imunizações. Brasília, Brasil, p.18 p. 2010

MORETTIN, P. A.; TOLOI, C. M. C. **Análise de séries temporais**. 2 ed. São Paulo: Editora Blücher, 2006. 538 p.

NAIR, H.; NOKES, D. J.; GESSNER, B. D. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 375, n. 9725, p. 1545-55, May 1, 2010.

NAIR, H.; SIMOES, E. A.; RUDAN, I. et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. **Lancet**, v. 381, n. 9875, p. 1380-90, Apr 20, 2013.

- NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; LOPES, A. A.; GOMES, M. D. et al. Community acquired pneumonia among pediatric outpatients in Salvador, Northeast Brazil, with emphasis on the role of pneumococcus. **Braz J Infect Dis**, v. 5, n. 1, p. 13-20, Feb, 2001.
- NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; RIBEIRO, C. T.; CARDOSO, M. R. et al. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. **Pediatr Infect Dis J**, v. 27, n. 10, p. 939-41, Oct, 2008.
- NOVAES, H. M.; SARTORI, A. M.; SOAREZ, P. C. Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004 - 2006. **Rev Saude Publica**, v. 45, n. 3, p. 539-47, Jun, 2011.
- O'BRIEN, K. L.; GOLDBLATT, D.; WHITNEY, C. G. Why do we need a systematic review of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules? **Pediatr Infect Dis J**, v. 33 Suppl 2, p. S107-8, Jan, 2014.
- O'BRIEN, K. L.; WOLFSON, L. J.; WATT, J. P. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. **Lancet**, v. 374, n. 9693, p. 893-902, Sep 12, 2009.
- ORTQVIST, A.; HEDLUND, J.; BURMAN, L. A. 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**, v. 351, n. 9100, p. 399-403, Feb 7, 1998.
- OSTERHOLM, M. T.; KELLEY, N. S.; SOMMER, A. et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v. 12, n. 1, p. 36-44, Jan, 2012.
- PACHECO, A. G.; SARACENI, V.; TUBOI, S. H. et al. Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. **Am J Epidemiol**, v. 168, n. 11, p. 1326-32, Dec 1, 2008.
- PAHO. **Surveillance of bacterial pneumonia and meningitis in children aged under 5 years: field guide**. Pan American Health Organization. Washington, DC: 2009, p.75. 2009
- PAIM, J.; TRAVASSOS, C.; ALMEIDA, C. et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778-97, May 21, 2011.
- PAVIA, M.; BIANCO, A.; NOBILE, C. G. et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. **Pediatrics**, v. 123, n. 6, p. e1103-10, Jun, 2009.
- PIREZ, M. C.; ALGORTA, G.; CEDRES, A. et al. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. **Pediatr Infect Dis J**, v. 30, n. 8, p. 669-74, Aug, 2011.
- PRYMULA, R.; SCHUERMAN, L. 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix. **Expert Rev Vaccines**, v. 8, n. 11, p. 1479-500, Nov, 2009.

- RODGERS, G. L.; KLUGMAN, K. P. The future of pneumococcal disease prevention. **Vaccine**, v. 29 Suppl 3, p. C43-8, Sep 14, 2011.
- RODRIGUES, F. E.; TATTO, R. B.; VAUCHINSKI, L. et al. Pneumonia mortality in Brazilian children younger than or equal to 4 years. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, 2011.
- RUSSEL, R.; ODELL, M. **Soundex Patent**. EUA. 01 261 167 1918.
- RUSSELL, F. M.; CARAPETIS, J. R.; SATZKE, C. et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage following reduced doses of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine booster. **Clin Vaccine Immunol**, v. 17, n. 12, p. 1970-6, Dec, 2010.
- SARAIVA, F. O.; MINAMISAVA, R.; VIEIRA, M. A. et al. Vaccination Coverage and Compliance with Three Recommended Schedules of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine during the First Year of Its Introduction in Brazil: A Cross-Sectional Study. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0128656, 2015.
- SCOTT, J. A. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. **Vaccine**, v. 25, n. 13, p. 2398-405, Mar 22, 2007.
- SCOTTA, M. C.; VERAS, T. N.; KLEIN, P. C. 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**, v. 32, n. 35, p. 4495-9, Jul 31, 2014.
- SECOLI, S. R.; NITA, M. E.; ONO-NITA, S. K. et al. [Health technology assessment: II. Cost effectiveness analysis]. **Arq Gastroenterol**, v. 47, n. 4, p. 329-33, Oct-Dec, 2010.
- SEN, P. K.; SINGER, J. M.; LIMA, A. C. P. **From finite sample to asymptotic methods in statistics**. New York: Cambridge University Press, 2010. 416 p.
- SGAMBATTI, S.; MINAMISAVA, R.; AFONSO, E. T. et al. Appropriateness of administrative data for vaccine impact evaluation: the case of pneumonia hospitalizations and pneumococcal vaccine in Brazil. **Epidemiol Infect**, v. 143, n. 2, p. 334-42, Jan, 2015.
- SHOHAM, Y.; DAGAN, R.; GIVON-LAVI, N. et al. Community-acquired pneumonia in children: quantifying the burden on patients and their families including decrease in quality of life. **Pediatrics**, v. 115, n. 5, p. 1213-9, May, 2005.
- SHUMWAY, R. H.; STOFFER, D. S. **Time series analysis and its application with R examples**. 3 ed. New York: Springer, 2011. 576 p.
- SIMONSEN, L.; TAYLOR, R. J.; SCHUCK-PAIM, C. et al. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. **Lancet Respir Med**, v. 2, n. 5, p. 387-94, May, 2014.
- SIMONSEN, L.; TAYLOR, R. J.; YOUNG-XU, Y. et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. **MBio**, v. 2, n. 1, p. e00309-10, 2011.

SKINNER, J. M.; INDRAWATI, L.; CANNON, J. et al. Pre-clinical evaluation of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15-CRM197) in an infant-rhesus monkey immunogenicity model. **Vaccine**, v. 29, n. 48, p. 8870-6, Nov 8, 2011.

SNEDCOR & COCHRAN. **Statistical methods** The Iowa University Press Ames, 1980. p.

SUN, K.; METZGER, D. W. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection. **Nat Med**, v. 14, n. 5, p. 558-64, May, 2008.

THORN, L. K.; MINAMISAVA, R.; NOUER, S. S. et al. Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in Brazil. **BMC Infect Dis**, v. 11, p. 180, 2011.

TREGNAGHI, M.; CEBALLOS, A.; RUTTIMANN, R. et al. Active epidemiologic surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina. **Pediatr Infect Dis J**, v. 25, n. 4, p. 370-2, Apr, 2006.

VALERY, P. C.; TORZILLO, P. J.; MULHOLLAND, K. et al. Hospital-based case-control study of bronchiectasis in indigenous children in Central Australia. **Pediatr Infect Dis J**, v. 23, n. 10, p. 902-8, Oct, 2004.

VIRKKI, R.; JUVEN, T.; RIKALAINEN, H. et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. **Thorax**, v. 57, n. 5, p. 438-41, May, 2002.

WALKER, C. L.; PERIN, J.; KATZ, J. et al. Diarrhea as a risk factor for acute lower respiratory tract infections among young children in low income settings. **J Glob Health**, v. 3, n. 1, p. 010402, Jun, 2013.

WEINBERGER, D. M.; HARBOE, Z. B.; SANDERS, E. A. et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. **Clin Infect Dis**, v. 51, n. 6, p. 692-9, Sep 15, 2010.

WEISER, J. N. The pneumococcus: why a commensal misbehaves. **J Mol Med (Berl)**, v. 88, n. 2, p. 97-102, Feb, 2010.

WHITNEY, C. G.; FARLEY, M. M.; HADLER, J. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. **N Engl J Med**, v. 348, n. 18, p. 1737-46, May 1, 2003.

WHITNEY, C. G.; GOLDBLATT, D.; O'BRIEN, K. L. Dosing schedules for pneumococcal conjugate vaccine: considerations for policy makers. **Pediatr Infect Dis J**, v. 33 Suppl 2, p. S172-81, Jan, 2014.

WHO. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnostic of pneumonia in children. Disponível em: < <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www.616.pdf> >. Acesso em: 02 Jan 2015.

_____. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 82, n. 12, p. 93-104, Mar 23, 2007.

_____. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision 2010 Disponível em: < <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en> >. Acesso em: Jan 4 2015.

_____. **Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination.** Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. World Health Organization. Geneva, p.105. 2012a. (WHO/IVB/12.08)

_____. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. **Vaccine**, v. 30, n. 32, p. 4717-8, Jul 6, 2012b.

_____. The top 10 causes of death: The 10 leading causes of death by country income group. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html> >. Acesso em: Jun 20 2015.

WOLF, D. G.; GREENBERG, D.; KALKSTEIN, D. et al. Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. **Pediatr Infect Dis J**, v. 25, n. 4, p. 320-4, Apr, 2006.

ZHOU, F.; KYAW, M. H.; SHEFER, A. et al. Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the United States. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 161, n. 12, p. 1162-8, Dec, 2007.

ANEXO

Parecer do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - UFG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tecnologias para avaliação do impacto de novas vacinas do Programa Nacional de Imunizações.

Pesquisador: Ana Lucia Sampaio Sgambatti de Andrade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 08799012.8.0000.5083

Instituição Proponente: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 162.532

Data da Relatoria: 05/11/2012

Apresentação do Projeto:

Tecnologias para avaliação do impacto de novas vacinas do Programa Nacional de Imunizações. Pesquisadora responsável: Ana Lucia Sampaio Sgambatti de Andrade. CAAE: 08799012.8.0000.5083. Instituição Proponente: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG; Pesquisadores participantes: Ana Lucia Sartori; Ana Luiza de Souza Bierrenbach; Cristiana Maria Toscano; Eliane Terezinha Afonso; Maria Cecília Outeiro Gorla; Maria Cristina de Cunto Brandileone; Otaliba Libânio de Moraes Neto; Ruth Minamisava. Área do conhecimento: Ciências da Saúde. Estudo de avaliação de impacto de vacinas utilizando diversas metodologias: quasi-experimental com análise de série temporal interrompida, caso controle e análise de custo-efetividade. Relatam apoio financeiro da Secretaria de Vigilância em Saúde - MS. Tem como Hipótese: "As novas vacinas implementadas no Programa Nacional de Imunização têm reduzido a morbidade e mortalidade das doenças imunopreveníveis, bem como reduzido os custos nos serviços de saúde decorrentes das mesmas". Estão envolvidos 1.034 sujeitos (participantes, sendo 517 casos e 517 controles).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo: Avaliar o impacto da introdução de novas vacinas no país na morbidade e mortalidade e impacto orçamentário dessas vacinas. Em Específico: 1)-Avaliar o impacto da vacinação contra o S. pneumoniae por meio do monitoramento dos sorotipos vacinais e não vacinais, por diagnóstico clínico. 2)-Avaliar o impacto da vacinação na mortalidade por doença pneumocócica invasiva, pelos

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

E-mail: cep.prppg.ufg@gmail.com

diferentes sorotipos, por causa imediata ou interveniente do óbito, em todas as faixas etárias. 3)-Avaliar o impacto da vacinação nas meningites causadas por H. influenzae não tipável e H.influenzae sorotipo A. 4)- Mensurar o efeito de rebanho proveniente da vacinação administrada na infância, mortalidade por DPI por sorotipos vacinais e não vacinais na população de idosos > 50 anos. 5)-Estimar o impacto da vacina pneumocócica 10 valente conjugada nos episódios e procedimentos ambulatoriais para otite média aguda. 6)-Avaliar o impacto da vacinação na doença meningocócica pelo monitoramento dos sorogrupos C e demais sorogrupos do meningococo. 7)-Avaliar o impacto da vacinação na mortalidade por doença meningocócica, no sorogrupo C e demais. 8)-Avaliar o efeito indireto da introdução da VPC-10 e MCV-C no PNI na redução de hospitalizações por doença pneumocócica e meningocócica em outras faixas etárias não vacinadas.9)-Identificar limitações qualitativas e quantitativas das bases de dados do SIH-SUS, SAI-SUS, SINANET e SIM, contribuindo para o aprimoramento das mesmas. 10)-Identificar limitações qualitativas e quantitativas e representatividade do sistema de vigilância laboratorial, referentes ao isolamento/encaminhamento de cepas isoladas de doença invasiva causada por pneumococo, meningococo e H. influenzae da rede de laboratórios regionais ao Instituto Adolfo Lutz. 11)-Avaliar a efetividade da vacina da varicela em crianças do município de Goiânia. Estimar os custos totais do PNI considerando os níveis federal, estadual e municipal e os seguintes componentes de custo: vacinação, pessoal, cadeia de frio, transporte, infraestrutura, outros (treinamento, vigilância, capacitação, entre outros. 12)-Estimar os custos incrementais da introdução de duas novas vacinas (varicela e hepatite A) ao PNI. 13)- Contribuir e apoiar uma ferramenta de Análise de Impacto Orçamentário que atenda às necessidades dos gestores considerando os critérios estimados. 14)-Analisar as ferramentas atualmente disponíveis de Impacto Orçamentário buscando captar seus pontos fortes, fraquezas e limitações, visando gerar uma ferramenta de qualidade ao PNI. 15)- Identificar os elementos que devem estar contidos adequadamente numa ferramenta de Análise de Impacto Orçamentário para garantir a melhor precisão dos resultados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Relatam que o procedimento de coleta da amostra clínica das lesões utilizando swab, geralmente, não provoca sangramento, entretanto, dependendo do grau da lesão, este poderá eventualmente ocorrer, assim como um leve desconforto. Benefícios: Espera-se contribuir no monitoramento da cobertura vacinal e impacto da vacinação na redução dos sorotipos vacinais e não vacinais de pneumococo, Hi, e sorogrupos de meningococo, hospitalizações por doença invasiva por pneumococo, meningococo e Hi nos primeiros anos de introdução da VPC-10 e MCV-C no programa de imunizações, na implementação da utilização das bases de dados do DATASUS como fonte de informações na avaliação de impacto de vacinas,na disponibilização de informações

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

E-mail: cep.prppg.ufg@gmail.com

para outros países auxiliando-os na definição de sua política de imunização e prevenção das doenças pneumocócica, meningocócica e por Hi na infância, no monitoramento de possíveis surtos de varicela e efetividade da vacina MMRV, na qualificação de pessoal dos CMEI de Goiânia sobre suspeita de varicela e vacina MMRV, na qualificação de alunos de pós-graduação stricto sensu, na contribuição com a integração Universidade-Secretaria de Saúde e Secretaria de Educação para o desenvolvimento de pesquisas, na realização de estimativas de custos totais do PNI, de custos incrementais da introdução de novas vacinas (varicela e hepatite A) em relação ao custo atual do PNI, de custos do PNI discriminado por item e categorias de custo, de custos do PNI estratificado por nível de gestão (federal, estadual e municipal), de custo do PNI por dose de vacina aplicada, de custo do PNI por criança plenamente imunizada (com esquemas de vacinação completas), bem como com o fornecimento de dados para informar a avaliação da acessibilidade de uma tecnologia a um preço determinado para uma população específica anterior ao seu reembolso e de um orçamento ou uma ferramenta de planejamento de serviços para informar sobre decisões relativas à alocação ou realocação de recursos posteriores à decisão de reembolsar uma tecnologia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificam que nos últimos anos, o Ministério da Saúde, introduziu novas vacinas na rotina das atividades de imunização. Em 2006, foi introduzida a vacina contra Rotavirus e, em 2010, as vacinas conjugadas de meningococo sorogrupo C/MCV-C e pneumococo 10-valente/VPC-10. Constam três sub-projetos: 1) Avaliação do impacto das vacinas conjugadas pneumocócica 10-valente e meningocócica C na redução de morbi-mortalidade e nos procedimentos ambulatoriais relacionados à otite média aguda; 2) Avaliação da efetividade da vacina contra varicela em crianças; 3) Avaliação do impacto orçamentário e custos da introdução de novas vacinas no país. Os dados de identificação dos sujeitos dos bancos de dados, sub-projeto 1, não serão divulgados, ficarão à disposição somente do grupo que efetivamente realizará essas análises, e o sigilo dessas informações será mantido, garantindo sua confidencialidade. Para os sub-projeto 2, que contará com dados primários, será obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de cada mãe/pai/responsável legal das crianças recrutada. Critério de Inclusão: No estudo caso-controle serão incluídas crianças que frequentam os referidos CMEI e com idade entre 12 meses e 5 anos e 11 meses. Exclusão: No estudo caso-controle serão excluídas as crianças com contra-indicação da vacina, crianças sem dados de imunização, histórico de varicela e aquelas que receberam qualquer dose da vacina MMRV nas últimas 4 semanas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam os seguintes documentos: Projeto de Pesquisa-PB; Projeto de Pesquisa-PB; Folha de Rosto; Folha de rosto; TCLE; TCLE; Aprovação Ministério da Saúde; Autorização SME; Declaração compromisso ético; Declaração Instituto Adolfo Lutz; Declaração SMS; Declaração Conselho

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131
Bairro: Campus Samambaia CEP: 74.001-970
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.prppg.ufg@gmail.com

Diretor; Declaração compromisso ético; Formulário coleta de dados; Declaração SMS; Declaração Instituto Adolfo Lutz; Aprovação Ministério da Saúde; PROJETO PESQUISA; Autorização SME; CV Cristiana M Toscano; CV Ana Lucia Sartori; CV Ruth Minamisava; CV Otaliba L Moraes Neto; CV Maria R C Brandileone; CV Maria C O Gorla; CV Ana L S Bierrenbach; CV Eliane T Afonso.

O TCLE garante a confidencialidade e a privacidade, os riscos e benefícios, bem como, apresenta os termos obrigatórios. O cronograma encontra-se adequado.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A metodologia e as condições encontram-se adequadas e os currículos dos pesquisadores são compatíveis com a pesquisa proposta

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Favor enviar relatórios parcial e final.

GOIANIA, 04 de Dezembro de 2012

Assinador por:
João Batista de Souza
(Coordenador)

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

UF: GO **Município:** GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

E-mail: cep.prppg.ufg@gmail.com