



UFG

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

FABRICIA OLIVEIRA SARAIVA

Cobertura vacinal e adesão aos esquemas recomendados
da vacina pneumocócica conjugada 10 valente
logo após sua introdução no calendário básico em Goiânia, GO:
estudo transversal

Goiânia – GO,
Novembro, 2014

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:

[x] **Dissertação**

2. Identificação da Dissertação

Autora:	Fabricia Oliveira Saraiva				
E-mail:	fah79o@hotmail.com				
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?					[x] Sim [] Não
Vínculo empregatício da autora	Não há				
Agência de fomento:	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico			Sigla:	CNPq
País:	Brasil	UF:	GO	CNPJ:	
Título:	Cobertura vacinal e adesão aos esquemas recomendados da vacina pneumocócica conjugada 10 valente logo após sua introdução no calendário básico em Goiânia, GO: estudo transversal.				
Palavras-chave:	Vacinas pneumocócicas. Cobertura vacinal. Adesão do paciente. Fatores associados.				
Título em outra língua:	Vaccination coverage and compliance with recommended schedules of conjugated pneumococcal 10-valent vaccine shortly after its introduction in routine immunization in Goiania, GO: a cross-sectional study.				
Palavras-chave em outra língua:	Pneumococcal vaccines. Vaccination coverage. Patient compliance. Risk factors.				
Área de concentração:	Epidemiologia				
Data defesa:	03/11/2014				
Programa de Pós-Graduação:	Medicina Tropical e Saúde Pública				
Orientadora:	Dr ^a Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade				
E-mail:	alssandrade@gmail.com				

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento

[x] SIM [] NÃO

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.

Fabricia Oliveira Saraiva
(autora)

Goiânia, 12 de novembro de 2014.



UFG

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

FABRICIA OLIVEIRA SARAIVA

Cobertura vacinal e adesão aos esquemas recomendados
da vacina pneumocócica conjugada 10 valente
logo após sua introdução no calendário básico em Goiânia, GO:
estudo transversal

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, Área de concentração em Epidemiologia.

Orientadora: Dr^a Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade.

Este trabalho foi realizado com o auxílio financeiro de
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq
Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde – IATS
Fundação de Apoio à Pesquisa de Goiás – FUNAPE

Goiânia – GO,
Novembro, 2014

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação na (CIP)
GPT/BC/UFG**

S245c Saraiva, Fabricia Oliveira.
Cobertura vacinal e adesão aos esquemas recomendados da vacina pneumocócica conjugada 10 valente logo após sua introdução no calendário básico em Goiânia, GO [manuscrito]: estudo transversal / Fabricia Oliveira Saraiva.
- 2014.

xix, 98 f. :il., figs, tabs.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2014.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras e tabelas.

1. Vacinas pneumocócicas 2. Cobertura vacinal 3. Programas de vacinação – Adesão do paciente I. Título.

CDU: 614.47

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

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: Fabricia Oliveira Saraiva

Orientadora: Dr.^a Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade

Membros:

1. Prof^a Dr.^a Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás
2. Prof. Dr. Paulo Sérgio Sucasas da Costa
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás
3. Prof.^a Dr.^a Cristiana Maria Toscano Soares
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás

Data: 03 de Novembro de 2014.

Esta página intencionalmente deixada em branco

*To Sandy and Toinette Ladage,
my ever present family.
Who would guess I'd get this far?*

Esta página intencionalmente deixada em branco

AGRADECIMENTOS

*Que eles reconheçam que foi a tua mão, que
foste tu, Senhor, que o fizeste. Salmos 109:27*

Existem muitas mãos no texto que se segue; foram horas e horas de trabalho, mesmo antes de eu chegar. Sem estas mãos e sem as mentes que lhe comandam, esta dissertação não existiria.

Às mãos da Dr.^a Ana Lúcia Andrade, obrigada. Mãos que marcaram o texto, com o lápis em punho, cortaram parágrafos inteiros, reescreveram muitos outros, rabiscaram tantas folhas de rascunho, desenharam exemplos e Tabelas, digitaram inúmeros e-mails, às vezes até durante a madrugada... Mãos de orientação e correção, cujo preço não pode ser medido.

Às mãos da Dr.^a Ruth Minamisava, minha gratidão. Mãos que abriram as portas da casa e do escritório, em horário comercial e também nos fins de semana, e que tantas vezes serviram a mesa para mim. Mãos e mente que trabalharam comigo na análise desse banco, e a voz que tentava me fazer entender um pouco mais da epidemiologia, e que lembrava sempre “do como as coisas são feitas”. Mãos de colaboração generosa. Obrigada.

E o que dizer das mãos da Prof.^a Cida Vieira? Foram essas mãos que primeiro me trouxeram para o IPTSP, que me mostraram outro mundo para além da assistência hospitalar, e que, neste trabalho, estiveram presentes desde o início. Mãos amigas e acolhedoras. Obrigada.

Existem mãos que quase não eram vistas, mas que nem por isso contribuíram menos – como as mãos da Dr.^a Ana Luiza Bierrenbach, que de longe deram o arremate tão necessário na qualidade do trabalho. Para além do trabalho em si, Dr.^a Ana também contribuiu com a minha formação. Muito obrigada.

Também preciso lembrar o trabalho duro de muitas outras mãos, tantas vezes anônimas: as mãos dos auxiliares de pesquisa que foram a campo e daqueles que gastaram horas e horas digitando o banco, limpando-o e preparando-o para esta análise. Em particular, às mãos de Gabriela Camargo, Gabriela Policena, Leonardo Tomaz, Pollyanny José da Guarda, e o Roberto Dias, a equipe da sala 410.

E por último, para as mãos mais importantes na minha vida, aquelas que seguram as minhas durante toda esta etapa, e que me trouxeram para Goiânia, as mãos com as quais compartilho um compromisso e a vida. Obrigada, Carlos Messias Barros Saraiva.

Esta página intencionalmente deixada em branco

RESUMO

Contexto: A vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) foi introduzida no calendário básico de vacinação do Brasil em 2010. No ano da introdução, três esquemas vacinais foram utilizados: (i) crianças ≤ 6 meses: 3 doses + 1 reforço; (ii) crianças entre 7-11 meses: 2 doses + 1 reforço (2p+1), e (iii) crianças 12-15 meses: dose única (sem reforço). O objetivo deste estudo foi avaliar a cobertura vacinal e a adesão aos referidos esquemas logo após a introdução da PCV10 e identificar os fatores associados à maior cobertura e adesão.

Métodos: Um inquérito domiciliar foi realizado entre dezembro de 2010 e fevereiro de 2011 em Goiânia, GO. Uma amostragem sistemática foi utilizada para recrutar 1.237 crianças. Um questionário sociodemográfico foi aplicado; as datas de vacinação foram obtidas da caderneta de vacina. A idade da criança no momento da introdução da vacina foi calculada em relação à data de 14 de julho de 2010 (30 dias após a introdução da vacina no calendário básico local) e a criança foi classificada em uma das três faixas etárias (≤ 6 meses; 7-11 meses; 12-15 meses). A cobertura vacinal (porcentagem de crianças que receberam o número de doses recomendadas) e a adesão aos esquemas vacinais (porcentagem de crianças que receberam todas as doses válidas e no intervalo recomendado) foram calculadas para todas as crianças e para cada uma das três faixas etárias. As razões das prevalências de cobertura e adesão foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. Regressão log foi utilizada para a análise de regressão múltipla, a fim de identificar as variáveis independentemente associadas à cobertura vacinal e à adesão aos esquemas vacinais.

Resultados: A cobertura vacinal foi de 53,4% (IC 95%: 50,8-56,2%), variando de 88,3% (12-15 meses / dose única) a 39,3% (7-11 meses / 2 doses). A adesão aos esquemas vacinais foi de 16,6% (IC 95%: 14,5-18,7%), variando de 35,6% (12-15 meses / dose única) a 6,0% (7-11 meses / 2 doses). Ter um plano de saúde privado apresentou associação independente tanto com a cobertura vacinal (RP = 1,22; IC 95%: 1,04-1,43; p = 0,013) quanto com a adesão aos esquemas vacinais (RP = 1,08; IC 95%: 1,01-1,15; p = 0,019).

Conclusões Durante o primeiro ano de introdução da PCV10 no calendário básico, a cobertura vacinal alcançou percentagens expressivas. A adesão aos esquemas recomendados para PCV10 foi baixa, sendo importante lacuna no programa. Ter plano de saúde privado esteve associado à adesão e à cobertura vacinal, o que pode refletir uma atitude de procurar assistência à saúde com maior frequência e não apenas em situações de emergência. Iniciativas para aumentar as taxas de cobertura vacinal e de adesão devem ser implantadas, especialmente entre crianças no segundo semestre de vida, as quais estão no grupo de maior risco para doenças pneumocócicas.

Palavras-chaves: Vacinas pneumocócicas. Cobertura vacinal. Adesão do paciente. Fatores associados.

Esta página intencionalmente deixada em branco

ABSTRACT

Background: Pneumococcal 10-valent conjugate vaccine (PCV10) was introduced to the routine immunization in Brazil in 2010. During PCV10 introduction year three schedules were used: (i) children aged ≤ 6 months: 3 doses + 1 booster; (ii) children aged 7-11 months: 2 doses + 1 booster (2p + 1), and (iii) children 12-15 months: single dose. The aim of this study was to assess vaccination coverage and compliance with recommended schedules after the introduction of PCV10 and to identify the factors associated with greater coverage and compliance.

Methods: A household survey was conducted between December 2010 and February 2011 in Goiania, GO, where the PCV10 vaccination started on June, 2010. Systematic sampling was used to recruit 1,237 children. A sociodemographic questionnaire was applied during the home visits; dates of vaccination were obtained from the vaccination card. The child's age at vaccine introduction was calculated for July 14th, 2010 (30 days after the introduction of the vaccine on routine immunization) and the child was retrospectively classified into one of three age groups: ≤ 6 months, 7-11 months; 12-15 months. Vaccination coverage (percentage of children who received the number of recommended doses) and compliance with schedules (percentage of children who received all valid doses at the recommended time interval) were calculated for all children and for each of the three age groups; prevalence ratios were compared by chi-square test. Log binomial regression (prevalence ratio / PR) was used to identify variables independently associated with vaccination coverage and compliance with recommended schedules.

Results: The overall vaccination coverage was 53.4% (95% CI: 50.8-56.2%), varying from 88.3% (12-15 months / single dose) to 39.3% (7-11 months / 2 doses). Compliance to vaccination schedules was 16.6% (95% CI: 14.5 to 18.7%), ranging from 35.6% (≥ 12 months / single dose) to 6.0% (7-11 months / 2 doses). Having a private health insurance was independently associated with both vaccination coverage (PR = 1.22; 95% CI: 1.04-1.43, p=0.013) and compliance with the vaccination schedule (PR = 1.08; 95% CI: 1.01-1.15, p=0.019).

Conclusions: Vaccination coverage achieved high percentages before the first year of introduction of PCV10 on routine immunization. Compliance with PCV10 recommended schedules was low, being important gap in the program. Having private health insurance was associated with compliance and vaccination coverage, which may reflect an attitude of seeking health care frequently and not only on emergencies. Initiatives to increase rates of vaccination coverage and compliance should be pursued targeting children aged 7-11 months, who are under the highest risk of acquiring pneumococcal disease.

Key words: Pneumococcal vaccines. Vaccination coverage. Patient compliance. Risk factors.

Esta página intencionalmente deixada em branco

TABELAS

Tabela 1 - Imunização em crianças com a PCV10: idade recomendada, idade mínima e intervalos entre doses.....	27
Tabela 2 - Característica sociodemográficas das crianças incluídas – variáveis categóricas. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	36
Tabela 3 - Característica sociodemográficas das crianças incluídas – variáveis contínuas. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	36
Tabela 4 - Nº de doses esperadas e observadas da PCV10 conforme idade da criança um mês após a introdução da vacina no calendário básico local. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	37
Tabela 5 - Médias e medianas dos dias entre data da introdução da vacina e data da 1ª dose. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	37
Tabela 6 - Situação vacinal em relação ao número de doses recebidas e cobertura vacinal da PCV10 – por faixa etária e para todas as crianças, seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, GO, dez/2010 a fev/2011.....	39
Tabela 7 - Potenciais variáveis associadas com a cobertura vacinal da PCV10 em crianças seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	40
Tabela 8 - Variáveis associadas à cobertura vacinal da PCV10 em crianças seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	40
Tabela 9 - Situação vacinal em relação à adesão às doses da PCV10, seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	41
Tabela 10 - Dias de atraso observado em crianças para cada dose da PCV10 seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	41
Tabela 11 - Associação entre adesão na 1ª e 2ª dose da PCV10 seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	42
Tabela 12 - Associação entre adesão na 1ª e 3ª dose da PCV10 seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	42
Tabela 13 - Associação entre adesão na 2ª e 3ª dose da PCV10 seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	42
Tabela 14 - Potenciais variáveis associadas à adesão aos esquemas vacinais da PCV10, seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	43
Tabela 15 - Variáveis associadas à adesão aos esquemas vacinais da PCV10 em crianças seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.....	43

FIGURAS

Figura 1 - Países que incluíram a PCV no calendário básico, por esquema vacinal.....	13
Figura 2 - Relação entre faixa etária na introdução da vacina e faixa etária na coleta de dados.....	22
Figura 3 - Fluxograma de seleção de crianças para o estudo. Goiânia, GO, dez/2010 a fev/2011.....	35
Figura 4 - Incidência cumulativa de crianças que receberam a primeira dose de PCV10 após a introdução da vacina no calendário básico, por faixa etária. Goiânia, dez/2010 à fev/2011.....	38

Esta página intencionalmente deixada em branco

SIGLAS E ABREVIATURAS

χ^2	Teste do qui-quadrado
2p+0	esquemas vacinal de duas doses primárias, sem reforço
2p+1	esquema vacinal de 2 doses primárias e 1 reforço
3p+1	esquema vacinal de três doses primárias e 1 reforço
COMDATA	Companhia de Processamento de Dados do Município de Goiânia
CRIE	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
CV	Cobertura vacinal
<i>DEFF</i>	Efeito de desenho
DPI	Doenças pneumocócicas invasivas
DPNI	Doenças pneumocócicas não invasivas
EEUU	Estados Unidos da América
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IIQ	Intervalo interquartil
OR	Odds ratio (razão de chance)
PCV7	vacina pneumocócica 7 valente
PCV10	vacina pneumocócica 10 valente
PCV13	vacina pneumocócica 13 valente
RP	Razão de prevalência
SINASC	Sistema de Informações sobre os Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Esta página intencionalmente deixada em branco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Cobertura vacinal	1
1.2	Adesão aos esquemas vacinais	2
1.3	O pneumococo	5
1.3.1	Sorotipos	5
1.3.2	As doenças pneumocócicas.....	6
1.4	As Vacinas pneumocócicas.....	8
1.4.1	Tipos de vacina	8
1.4.2	Introdução da vacina pneumocócica em programas nacionais de imunização	10
1.4.3	Esquemas vacinais	12
2	JUSTIFICATIVA.....	17
3	OBJETIVOS	19
3.1	Geral.....	19
3.2	Específicos	19
4	METODOLOGIA	20
4.1	Desenho do Estudo.....	20
4.2	Local.....	20
4.3	Período	21
4.4	População do estudo.....	21
4.4.1	Crítérios de inclusão	21
4.4.2	Crítérios de exclusão.....	23
4.5	Tamanho da amostra	23
4.6	Amostragem	24
4.7	Coleta e Manejo de dados	25
4.7.1	Instrumento	25
4.7.2	Procedimentos de coleta	25
4.7.3	Construção do banco de dados.....	26
4.8	Definições	26
4.8.1	Classificação da criança em grupos etários.....	26
4.8.2	Esquemas vacinais recomendados por grupos etários	26
4.8.3	Doses avaliadas e doses válidas.....	27
4.8.4	Cobertura vacinal e esquema vacinal completo.....	28
4.8.5	Adesão aos esquemas vacinais recomendados.....	29

4.9	Análise de dados	31
4.9.1	Oportunidades perdidas	31
4.9.2	Disponibilização da vacina versus início da vacinação	31
4.9.3	Estatística descritiva e comparação entre grupos etários	32
4.9.4	Fatores associados.....	33
4.10	Aspectos éticos.....	34
5	RESULTADOS.....	35
5.1	Doses esperadas <i>versus</i> doses administradas	37
5.2	Início do esquema vacinal.....	37
5.3	Cobertura vacinal	39
5.4	Adesão aos esquemas vacinais.....	41
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÕES	50
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
	Anexos e apêndices	68
	Artigo.....	77

1 INTRODUÇÃO

1.1 COBERTURA VACINAL

Diversas são as definições de cobertura vacinal. Trata-se “da proporção entre a população ou da faixa etária que recebeu uma vacina ou de uma série de vacinas (o numerador), dividido pelo total de população alvo ou a faixa etária alvo total (o denominador)” (GUÉRIN, 1998); “da relação entre o número de doses aplicadas para uma determinada vacina e o número registrado ou estimado de menores de um ano existentes na área de abrangência do Programa, normalmente, um município ou um Estado” (MORAES, ALMEIDA RIBEIRO, SIMÕES *et al.*, 2003, p. 148) ou ainda “do percentual de vacinados na população alvo para cada vacina” (TEIXEIRA E ROCHA, 2010, p. 218).

A cobertura vacinal (CV) está contextualmente relacionada ao funcionamento do serviço de saúde, sendo um indicador frequentemente avaliado pelos programas nacionais de imunização de todo o mundo. A função mais importante da avaliação da cobertura vacinal é prover informação sobre a execução e o impacto de um programa de imunização em uma determinada localidade (VACCINE ASSESSMENT AND MONITORING TEAM, 2005). A CV é o dado concreto a demonstrar a efetividade e a eficiência do Programa Nacional de Imunizações, o que Teixeira e Rocha (2010, p. 218) chamam de “subsídios para intervenção oportuna em bases técnicas firmes”. Além disso, através da mensuração da CV é possível identificar bolsões de crianças suscetíveis – áreas onde residem crianças não vacinadas, em determinados estratos populacionais, em número suficiente para determinar a introdução, disseminação e manutenção da circulação do agente infeccioso (MORAES, LUNA, BARBOSA *et al.*, 2007).

A CV pode ser mensurada contando todas as doses aplicadas (independente do momento da aplicação) ou apenas as doses corretas (isto é, apenas as doses aplicadas na idade correta ou no intervalo correto) (MORAES, ALMEIDA RIBEIRO, SIMÕES *et al.*, 2003); a partir da população – por exemplo, a CV em menores de um ano (MORAES, BARATA, RIBEIRO *et al.*, 2000) ou do imunobiológico – por exemplo, cobertura vacinal da tríplice viral (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Quanto à origem dos dados, é possível mensurar a CV utilizando-se os dados de produção, também chamados de dados administrativos (contando as doses aplicadas como registradas em um sistema de informação) (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2003) ou utilizando-se dados de inquérito domiciliar; este último tende a apresentar resultados mais fidedignos (MORAES, ALMEIDA RIBEIRO, SIMÕES *et al.*, 2003; BARATA, MORAES, ANTONIO *et al.*, 2005). Além disso, a avaliação da CV por meio de inquérito domiciliar permite obter variáveis normalmente não registradas em sistemas de informação administrativos, tais como status socioeconômico da família, crenças dos pais, etc. Tais informações possibilitam a identificação de fatores associados à vacinação inadequada, o que pode ser utilizada para intervenções mais eficazes na busca de ampliação da cobertura (VACCINE ASSESSMENT AND MONITORING TEAM, 2005).

1.2 ADESÃO AOS ESQUEMAS VACINAIS

Um esquema vacinal é uma recomendação, ou antes, um agrupamento de recomendações sobre a administração de uma vacina, o qual inclui que vacina deve ser administrada, o número de doses a administrar, a idade na primeira dose, as faixas etárias para as quais a vacina deve ser rotineiramente administrada, a idade mínima em que uma dose é considerada válida, a idade máxima para iniciar a vacinação, os intervalos mínimos entre as doses, e vários outros ajustes e exceções adicionais (LUMAN, SHAW E STOKLEY, 2008). Tais recomendações são concebidas a partir das evidências disponíveis, atualizadas frequentemente (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011a) e elaboradas de tal maneira a assegurar que as vacinas proporcionem o máximo de eficácia e proteção contra as doenças imunopreveníveis (KROGER, SUMAYA, PICKERING *et al.*, 2011).

Um calendário vacinal básico é composto pelos esquemas vacinais de diversos imunobiológicos, como aquele recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para crianças (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014.) e adotado por diversos países. Sempre que um novo imunobiológico é introduzido na vacinação de rotina, mais um esquema vacinal é acrescentado ao calendário básico já existente, o qual vai se tornando cada vez mais complexo. Por exemplo, logo após a introdução da PCV10 no calendário básico, a criança deveria receber, até os 18 meses de idade, nove vacinas distribuídas em 23

doses (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE GOIÂNIA, 2011). Já o último calendário básico recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2014) inclui 13 vacinas administradas em 40 doses até os 18 meses de idade, as quais oferecem proteção contra 18 agentes infecciosos.

Entre todos os aspectos que compõem as recomendações de um esquema vacinal, um dos mais estudados é o que diz respeito às doses administradas, aspecto este ampla e frequentemente mensurado através da cobertura vacinal. A avaliação das outras recomendações do esquema (intervalo entre doses administradas; identificação de doses inválidas ou da administração de um número de doses maior do que o recomendado, entre outras), contudo, é bem menos comum (LUMAN, SHAW E STOKLEY, 2008). A importância destes outros aspectos pode ser exemplificada quando da administração das doses de uma vacina antes ou depois do intervalo recomendado. A administração precoce (antes) pode interferir na resposta imunológica da criança. Já a administração após o intervalo recomendado, em geral, não diminui a efetividade da vacina (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011a). A principal consequência em atrasar a vacinação é estender o período no qual a criança permanece desprotegida, aumentando o risco de adquirir a doença (prevenível) numa faixa etária onde o risco da doença já é aumentado (JOYCE, 2007).

Diversos termos diferentes têm sido usados para estudos que pesquisam a observância das recomendações de um esquema ou calendário vacinal, sem haver, no entanto, uma definição em comum: adesão ao calendário básico (BUNDT E HU, 2004; PARVE, 2004; KALIES, GROTE, SCHMITT *et al.*, 2006; LUMAN, SHAW E STOKLEY, 2008; FU, COWAN, MCLAREN *et al.*, 2009; CALDERON, MOORE, PITTALUGA *et al.*, 2011), adesão ao número de doses (JACKSON, NEUZIL, BAGGS *et al.*, 2006); adesão a uma campanha vacinal (OPSTELTEN, HAK, VERHEIJ *et al.*, 2001); adesão ao serviço de saúde (SCHWARZ, GYSELS, PELL *et al.*, 2009), adesão à idade e intervalo recomendados (SOLIS, BOLTE, JOHNSON *et al.*, 2007), adesão a um determinado imunobiológico de acordo com o esquema vacinal e a dose (HVIID E MELBYE, 2004; MELL, OGREN, DAVIS *et al.*, 2005; PASCHAL, MARYMAN E OLER-MANSKE, 2009), vacinação completa (TADESSE, DERIBEW E WOLDIE, 2009); vacinação no tempo certo (GUERRA, 2007; CLARK E SANDERSON, 2009); aceitação (MALGRAS, PETIT E BOUTIN, 2005); “*observance*” (HAMID, GUAY E LEMAIRE, 2010).

Quanto aos estudos publicados em português, um dos termos encontrados em estudos que tratam das recomendações de um esquema vacinal (ou calendário) para além da cobertura (número de doses) é *adesão* (MORAES, ALMEIDA RIBEIRO, SIMÕES *et al.*, 2003; DE QUEIRÓS, CASTRO, FERREIRA *et al.*, 2004; DOMINGUES E TEIXEIRA, 2013); também é utilizada a definição oposta, a “não adesão”, no sentido de não aceitação (OLIVEIRA, PAGGOTO, MATOS *et al.*, 2007) ou não cumprimento quando, “um mês após a data prevista para a realização das vacinas, de acordo com a calendarização regular, estas não tivessem sido efetuadas” (ROCHA, SAMPAIO, PEREIRA *et al.*, 2010).

Em resumo, em se tratando de estudos que avaliam as recomendações incluídas em um esquema vacinal (e não apenas as doses administradas ou a cobertura vacinal), quando um termo é utilizado em dois estudos diferentes este, em geral não é aplicado com a mesma definição; ou então, os termos são utilizados como um aspecto da cobertura vacinal, ou ainda, dois termos distintos são utilizados com a mesma definição. No entanto, é mais comum encontrar, na literatura, a utilização destes termos sem a elaboração de uma definição formal ao longo do texto, diferente do que acontece com a cobertura vacinal.

Para o presente estudo, entendemos adesão como a atitude da família em iniciar o esquema vacinal da PCV10 na data mais precoce possível após sua introdução no calendário básico, e também em completar todas as doses do esquema vacinal conforme recomendadas pelo PNI para a faixa etária da criança, no intervalo recomendado. Assim, neste estudo, ser aderente é o oposto de não vacinar, mas também de atrasar vacinas e de receber doses inválidas.

Esta definição parte da ideia de que, após a introdução de uma vacina no calendário básico, a procura aos serviços de saúde deve ocorrer no menor tempo possível, considerando-se que representa um período no qual as crianças continuam desnecessariamente desprotegidas (JOYCE, 2007) contra as doenças pneumocócicas (responsáveis pela maior fatia da morbimortalidade na infância no Brasil) (ANDRADE, OLIVEIRA, VIEIRA *et al.*, 2012). Além disso, este tempo para a procura, se prolongado, adia o alcance de altas coberturas no país, essencial para gerar o efeito indireto de proteção de rebanho, o qual é a causa da maior parte da diminuição de novos casos da doença (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2005).

A falta de concordância sobre um termo comum, ou mesmo da definição destes termos, no entanto, não diminui a importância ou a necessidade da avaliação de outros

aspectos recomendados em um esquema vacinal, para além da cobertura per si. Como defendem Luman, Shaw e Stokley, a avaliação destes aspectos:

“pode dar esclarecimentos adicionais sobre a qualidade dos serviços de saúde e quaisquer lacunas potenciais na proteção da população. Ao examinar o cumprimento de cada recomendação, a equipe de saúde pública pode identificar tanto os pontos fortes e quanto as áreas de melhoria nos programas de imunização, além de desenvolver estratégias específicas para melhorar a prestação de serviços de vacinação”.

(LUMAN, SHAW E STOKLEY, 2008, tradução da autora).

1.3 O PNEUMOCOCO

Streptococcus pneumoniae (pneumococo) é uma bactéria gram-positiva, anaeróbia facultativa, tipicamente observada em pares (diplococos), que também pode ocorrer isoladamente ou em cadeias curtas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011b). O pneumococo é transmitido para a via aérea por gotículas de Flügge (PILISHVILI, NOGGLE E MOORE, 2012). O principal nicho biológico deste organismo é a nasofaringe de indivíduos saudáveis: ele coloniza as superfícies mucosas, sem, no entanto, causar sintomas (BOGAERT, DE GROOT E HERMANS, 2004; WEISER, 2010).

A colonização da nasofaringe é considerada o primeiro passo na patogênese das infecções pneumocócicas (WEISER, 2010). A prevalência da colonização depende de vários fatores, entre eles: faixa etária (crianças), aglomerados (tais como creches e forças armadas), exposição passiva ao tabaco (REGEV-YOCHAY, DAGAN, RAZ *et al.*, 2004; CARDOZO, NASCIMENTO-CARVALHO, ANDRADE *et al.*, 2008; HUANG, HINRICHSEN, STEVENSON *et al.*, 2009; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011b).

1.3.1 Sorotipos

O pneumococo se divide em dois grupos: bactérias encapsuladas (tipáveis) e não encapsuladas (não-tipáveis). A superfície capsular, quando existente, forma a camada mais externa do pneumococo, sendo composta de polissacarídeos complexos. Apenas organismos encapsulados são patogênicos para humanos e animais experimentais, e a produção da cápsula é indispensável para sua virulência, sendo, de fato, considerado o principal fator e a

base primária para a patogenicidade do pneumococo (KADIOGLU, WEISER, PATON *et al.*, 2008; HYAMS, CAMBERLEIN, COHEN *et al.*, 2010; ANDERSON E FELDMAN, 2011; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011b).

Atualmente, com base nas diferenças na composição da cápsula já foram identificados mais de 90 sorotipos de pneumococos antígenicamente distintos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Alguns sorotipos são estrutural e antígenicamente relacionados entre si e, conseqüentemente, estão classificados no mesmo grupo (por exemplo, os sorotipos 9A, 9L, 9N e 9V pertencem ao sorogrupo 9), enquanto sorotipos sem estreita relação antigênica com outros tipos são classificados utilizando apenas números, tais como os tipos 1, 2, 3, 4, 5 (KALIN, 1998). Assim, os pneumococos encapsulados estão organizados em 21 sorogrupos, cada uma contendo 2 a 5 sorotipos relacionados entre si (JACOBS, 2004).

Os anticorpos e seus complementos interagem para opsonizar o pneumococo, o que facilita a fagocitose e a depuração do organismo. A ação destes anticorpos é, em geral, sorotipo-específica. Excepcionalmente, anticorpos contra alguns polissacarídeos capsulares podem ter reação cruzada com outros tipos do mesmo sorogrupo, bem como com outras bactérias, fornecendo proteção contra sorotipos adicionais (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011; 2012).

1.3.2 As doenças pneumocócicas

As infecções causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo todo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Os pacientes mais acometidos são as crianças, aqueles com doenças crônicas, imunodeficientes (HIV, linfoma, leucemia) e idosos (≥ 60 anos). O pneumococo tem impacto considerável na saúde das crianças menores de cinco anos de idade (KÄYHTY, NURKKA, SOININEN *et al.*, 2009). Nesta faixa etária, as doenças pneumocócicas são causa importante de meningite e sepse (O'BRIEN, WOLFSON, WATT *et al.*, 2009; PILISHVILI, NOGGLE E MOORE, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012) e também a primeira causa de morte no mundo, tanto isoladamente quando comparada aos agravos preveníveis por vacina (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2006; ROSENBERG, 2007; RUDAN, BOSCHI-PINTO, BILOGLAV *et al.*, 2008). Um estudo de O'Brien *et al.* (2009) estimou

que, no ano de 2000, as doenças pneumocócicas resultaram em 826.000 mortes (IC 95% 582.000–926.000) entre os menores de cinco anos. Oito anos depois, a Organização Mundial de Saúde estimou que, entre as 8,8 milhões de mortes de crianças menores de cinco anos no mundo, 476.000 (IC 95% 333.000–529.000) foram causadas por doenças pneumocócicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

A doença ocorre quando pneumococos que colonizam a nasofaringe têm acesso a locais normalmente estéreis, como a orelha média, pulmão ou a corrente sanguínea. O mecanismo da patogênese das doenças pneumocócicas dá origem à classificação em doenças pneumocócicas invasivas (DPI) e não invasivas (DPNI). As doenças não invasivas causadas pelo pneumococo incluem infecção do ouvido médio, seios nasais, traqueia, brônquios e pulmões; algumas doenças invasivas são bacteremia e meningite, entre outras. Diferente do que comumente se pensa, as DPNI são as mais importantes (ANDRADE, TOSCANO, MINAMISAVA *et al.*, 2011).

No Brasil, no período de 2000 a 2010, o pneumococo foi a segunda causa mais frequente de meningite bacteriana: 12% dos casos registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Entre 2009 e 2010, a incidência média foi diferente entre as diversas faixas etárias: menor que 0,30casos/100.000 habitantes para a população de 15anos a 45 anos e 2,98casos/100.000 para os menores de dois anos (AZEVEDO, TOSCANO E BIERRENBACH, 2013). Um estudo populacional conduzido entre crianças menores de três anos em Goiânia, de maio de 2007 a maio de 2009, estimou a incidência de 57,5 casos de DPI por 100.000 habitantes e de 5,3 casos de meningite pneumocócica por 100.000 habitantes (ANDRADE, OLIVEIRA, VIEIRA *et al.*, 2012).

A pneumonia é uma das doenças pneumocócicas mais frequentes (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011b; RUSSELL, SANDERSON, TEMPLE *et al.*, 2011); das diversas causas de pneumonia, o pneumococo está entre as principais. Além disso, existe uma relação íntima entre pneumonia e condições sociais, especialmente na infância. Thörn *et al.* (2011), ao estudar crianças com pneumonia residentes em Goiânia, observaram que a incidência de casos era significativamente maior nos distritos censitários de renda muito baixa, comparada com os distritos censitários de melhor renda. O mesmo estudo mostrou que a escolaridade das mães estava inversamente associada à incidência de pneumonia, gerando evidências epidemiológicas da relação entre pobreza e pneumonia. Nair *et al.* (2013) estimaram 11.9 milhões de hospitalizações por infecções graves do trato

respiratório inferior de todas as regiões do mundo em 2010, as quais implicam em relevante carga sobre os serviços de saúde. Assim como Thörn *et al*, Nair *et al*. também discutem a importância de reduzir desigualdades para diminuir a carga da pneumonia.

Durante décadas a penicilina tem sido a droga de escolha para o tratamento de doenças pneumocócicas, mas não a única. No entanto, há mais de uma década a resistência de *S. pneumoniae* à penicilina e a outros antibióticos vem sendo observada em diversos países (HANAGE, HUANG, LIPSITCH *et al.*, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b; YILDIRIM, STEVENSON, HSU *et al.*, 2012). No Brasil, Brandileone *et al.* (2006) mostraram ter havido um aumento dos sorotipos do pneumococo resistentes à penicilina (de 10,2 em 1993 para 27,9 em 2004). A proporção de cepas com resistência intermediária e com resistência alta passou de 9,1 e 1,1%, em 1993, para 22,0 e 5,9% em 2004, respectivamente. Em Goiânia a resistência à penicilina foi estimada em 13,3% de 64 cepas isoladas em crianças abaixo de dois anos de idade; 80% dos sorotipos resistentes detectados estavam presentes na composição da PCV10 (ANDRADE, OLIVEIRA, VIEIRA *et al.*, 2012).

Assim, considerando a importância das doenças pneumocócicas como causa de morte na infância e o aumento da circulação de sorotipos resistentes, fica clara a necessidade de investir em medidas preventivas para reduzir a incidência destas doenças. Nesse sentido, a ampliação da cobertura da vacina pneumocócica é uma das estratégias recomendadas pela Organização das Nações Unidas para alcançar o 4º objetivo do milênio, que é a redução da mortalidade infantil (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

1.4 AS VACINAS PNEUMOCÓCICAS

Atualmente, existem dois tipos de vacinas licenciadas: a pneumocócica polissacarídica e as vacinas conjugadas (PCVs). Em ambas, os sorotipos que compõem estas vacinas são aqueles de maior relevância epidemiológica na distribuição das doenças pneumocócicas no mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b).

1.4.1 Tipos de vacina

A primeira vacina polissacarídica contra o pneumococo foi licenciada em 1977 e incluía 14 sorotipos; ela não estava associada a nenhuma proteína carreadora (isto é, não era conjugada). Seis anos depois, esta vacina foi substituída pela vacina 23 valente (PPSV23),

que inclui os sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33FA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A vacina PPSV-23 é indicada para a prevenção de DPI em adultos e crianças maiores de dois anos de idade, especialmente idosos e pacientes de grupos de risco. É administrada em dose única e está disponível gratuitamente pelo Programa Nacional de Imunizações para idosos, sendo oferecida anualmente junto com a campanha contra gripe. Para crianças, a PPSV-23 está disponível gratuitamente nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs) apenas para populações de risco (como crianças prematuras submetidas à ventilação mecânica e portadores de implante coclear, entre outros) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; BALLALAI, MIGOWSKI, KFOURI *et al.*, 2008).

A vacina polissacarídica representou um grande avanço na prevenção às doenças pneumocócicas. Fisman *et al.* (2006) mostraram que adultos com pneumonia previamente imunizados com esta vacina têm menor risco de morte e de complicações, além de internações de menor duração, quando comparados com adultos não vacinados. No entanto, a vacina polissacarídica tem uma importante limitação: produz pouca ou nenhuma memória imunológica duradoura em crianças menores de dois anos de idade (KÄYHTY, NURKKA, SOININEN *et al.*, 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012), sendo esta faixa etária a de maior risco para as doenças pneumocócicas graves (O'BRIEN, WOLFSON, WATT *et al.*, 2009).

A fim de aumentar a resposta imunológica e induzir memória duradoura, foram desenvolvidas vacinas cujos polissacarídeos estão conjugados com proteínas carreadoras, dando origem a um novo tipo de vacina pneumocócica, a *vacina conjugada* (PCV) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007) esta sim, indicada para crianças menores de dois anos.

A primeira PCV a ser desenvolvida foi a 7-valente (PCV7), a qual incluía os sorotipos 4, 9V, 14, 19F, 23F; 18C e 6B (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007) e que utilizava a variante não tóxica da toxina diftérica como proteína carreadora (KÄYHTY, NURKKA, SOININEN *et al.*, 2009). Ela foi licenciada inicialmente nos Estados Unidos (EEUU) no ano 2000, sendo incluída no calendário básico no mesmo ano (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2000). Em janeiro de 2007, a PCV7 já havia sido licenciada em mais de 70 países e tinha sido incluída em uma dúzia de programas nacionais de imunização (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Alguns anos depois, uma segunda geração de vacinas conjugadas foi desenvolvida (10 e 13 valentes). A PCV10 inclui os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012) e utiliza a proteína D (PD) do *Haemophilus influenzae* e os toxóides diftérico e tetânico como proteínas carreadoras e o fosfato de alumínio como adjuvante (KÄYHTY, NURKKA, SOININEN *et al.*, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). O sorotipo 1 em particular, presente na PCV10, mas não na PCV7, é de particular interesse no Brasil, visto estar associado com doença pneumocócica severa (BRANDILEONE, ANDRADE, DI FABIO *et al.*, 2003). As reações adversas mais comuns à PCV10 são: dor no local da injeção e irritabilidade; estes eventos ocorrem em menos de 10% da população (DICKO, SANTARA, MAHAMAR *et al.*, 2013; HUU, TOAN, TUAN *et al.*, 2013). No Brasil, esta vacina está disponível apenas na rede pública.

A PCV13 substituiu a PCV7 a partir de 2010. Ela contém antígenos polissacarídeos dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, e 23F, individualmente conjugados com a mesma proteína transportadora diftérica atóxica da PCV7 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). No Brasil, esta vacina está disponível apenas na rede privada.

1.4.2 Introdução da vacina pneumocócica em programas nacionais de imunização

A PCV7 foi a primeira vacina a ser incluída no calendário de vacinação básico; nos países onde isto ocorreu, observou-se a diminuição significativa da incidência das DPIs. Na Alemanha, quatro anos após a introdução da PCV7, a incidência de doenças invasivas diminuiu de 4/100.000 para 3.2/100,000 na população em geral e de 20.0/100,000 para 11.0/100,000 em crianças de até dois anos (RÜCKINGER, VAN DER LINDEN, REINERT *et al.*, 2009). O clássico estudo de Black *et al.* (2004), realizado na Califórnia (EEUU), observou não ter havido nenhum caso de DPI em crianças <1 ano de idade três anos após a introdução da vacina, em comparação com uma incidência variando entre 51,5 e 98,2 casos por 100.000 pessoas-ano nos anos anteriores à introdução da vacina. A vacinação trouxe como benefício adicional – um bônus – a prevenção da infecção pneumocócica em indivíduos não vacinados, efeito indireto conhecido como efeito de rebanho (*herd effect*). Assim, a redução da DPI esteve mais relacionada ao efeito indireto (o dobro) do que ao efeito direto (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2005).

No Brasil, a PCV7 foi licenciada em 2001. No entanto, ela não foi incluída no calendário vacinal básico (PNI), sendo disponibilizada apenas nos CRIEs para crianças em grupos de alto risco, tais como portadores de HIV/AIDS, asplenia anatômica ou funcional, pneumopatias, cardiopatias e nefropatias crônicas, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006); também estava disponível na rede privada.

Seis anos após o licenciamento da PCV no Brasil um inquérito nacional avaliou a cobertura vacinal de todas as vacinas disponíveis no Programa Nacional de Imunização. Para as vacinas disponíveis no calendário básico (isto é, com acesso universal) a cobertura vacinal foi em geral alta (97% para a vacina contra tuberculose; 94% para a vacina tríplice contra difteria, tétano e coqueluche; 85% para vacina contra hepatite B). Além disso, a cobertura vacinal para os imunobiológicos presentes no calendário básico foi maior nos extratos socioeconômicos mais baixos, em comparação aos extratos de maior renda (MORAES, LUNA, BARBOSA *et al.*, 2007; BARATA, RIBEIRO, MORAES *et al.*, 2012). À época do referido inquérito, a PCV não fazia parte do calendário básico, o que se refletiu na baixa cobertura vacinal observada para este imunobiológico. Em Goiânia, por exemplo, o inquérito identificou uma cobertura vacinal de 7,2%, variando entre 28,8% (crianças no maior estrato econômico) e 2,1% (crianças no menor extra); resultados semelhantes foram observados em outras capitais (MORAES, LUNA, BARBOSA *et al.*, 2007). Portanto, o inquérito identificou que as crianças mais pobres (e em maior risco de adquirir DPI) eram também as menos protegidas pela vacina, até então disponíveis apenas na rede privada e nos CRIEs.

Além de diminuir a incidência de DPIs, as PCVs também são custo-efetiva. Um estudo de economia em saúde estimou que, em 10 anos, a vacina pneumocócica evitaria no mundo todo pelo menos 11 milhões de casos e 314.000 mortes, um terço dos casos de pneumonia, DPIs e mortes nas crianças menores de cinco anos sem vacinação. A aquisição da vacina resultaria em uma economia de 18,1 bilhões dólares no mundo (NAKAMURA, TASSLIMI, LIEU *et al.*, 2011). Em 2009, estudo semelhante estimou que, no Brasil, a inclusão da vacina pneumocócica conjugada no PNI seria capaz de evitar anualmente 1.047 casos de doença invasiva, 58.226 casos de pneumonia, e 209.862 casos de otite média aguda numa coorte hipotética de crianças do nascimento aos cinco anos de idade. Considerando o efeito de rebanho, a vacina preveniria 1,3 milhões de casos de doença pneumocócica e mais de 7.000 mortes por doença pneumocócica (VESPA, CONSTENLA, PEPE *et al.*, 2009). Sartori *et al* (2012) estimaram que a introdução da PCV10 no calendário básico evitaria

10.226 mortes, 360.657 anos de vida ajustados por incapacidade (AVAI), 433808 hospitalizações e 5.117.109 consultas, durante um período de 25 anos de uso da vacina.

Considerando a importância da doença pneumocócica em nosso país, a relação entre pneumonia e pobreza, o custo-efetividade e a recomendação da Organização Mundial de Saúde, o PNI resolveu, em 2010, incluir a vacina pneumocócica no calendário básico de vacinação optando pela PCV10 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b). A partir de março daquele ano, a introdução da vacina ocorreu de forma gradual nas diferentes Unidades da Federação; em junho, a vacina foi introduzida nas cidades de Goiânia, Porto Alegre e Salvador; em agosto, em Fortaleza (ANDRADE, MINAMISAVA, AFONSO *et al.*, 2010).

1.4.3 Esquemas vacinais

Diferentes esquemas de doses da vacina pneumocócica conjugada são recomendados, os quais variam conforme faixa etária, como descrito a seguir.

Entre seis semanas e seis meses de vida

Crianças nesta faixa etária recebem uma série de três doses primárias; a primeira dose é em geral administrada aos dois meses de vida, mas pode ser administrada a partir das seis semanas de idade (à exceção de prematuros, que não devem receber a primeira dose antes de dois meses). O intervalo mínimo entre as três doses primárias é de quatro semanas. A quarta dose (reforço) é recomendada pelo governo brasileiro entre 12 e 15 meses de idade. A Agência Europeia de Medicamentos e a OMS ampliam esse intervalo para o segundo ano de vida (entre 12 e 23 meses); em ambas as situações, o intervalo mínimo entre a terceira dose e o reforço é de seis meses. Esse esquema é conhecido como 3p+1 – três doses primárias mais uma dose de reforço (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Existe também um esquema alternativo para a faixa etária de seis semanas a seis meses de idade, que consiste em duas doses primárias e uma dose de reforço (2p+1), aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011) e disponível nas orientações da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Entre 7 e 11 meses de vida (sem vacinação prévia)

Este esquema destina-se a crianças que não foram vacinadas no primeiro semestre de vida (por falha vacinal ou por que a PCV não estava disponível). Os fabricantes recomendam que nesta faixa etária sejam administradas duas doses primárias, sendo a segunda dose, pelo

menos, quatro semanas após a primeira, seguido por uma terceira dose (reforço) no segundo ano de vida (2p+1); o intervalo entre a segunda e a terceira dose deve ser de pelo menos seis meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

12 meses a cinco anos (sem vacinação prévia)

Para crianças não previamente vacinadas entre 12 meses a 5 anos de idade uma dose da vacina (*catch-up*) é recomendada. Quando a criança recebe a primeira dose entre 12 e 14 meses, uma segunda dose também é recomendada, com um intervalo entre a primeira e segunda dose de, pelo menos, 2 meses. A necessidade da segunda dose para crianças que recebem a primeira entre 14 meses e cinco anos não foi estabelecida. Em ambos os casos, não há dose de reforço. A idade limite para administração da 1ª dose, conforme orientação do fabricante, é 5 anos de idade, visto que a eficácia e a segurança da vacina em crianças mais velhas não foram estabelecidas. Este esquema foi adaptado no calendário brasileiro, sendo modificado para dose única a partir dos 12 meses e até a idade limite de 15 meses de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; GLAXOSMITHKLINE, 2013). A dose única é mais utilizada durante o período da introdução da vacina em um calendário básico.

Diferentes esquemas vacinais para diferentes realidades

O número de países que incluíram a PCV na imunização de rotina aumentou muito nos últimos anos, e diferentes esquemas vacinais estão em uso atualmente (Figura 1).

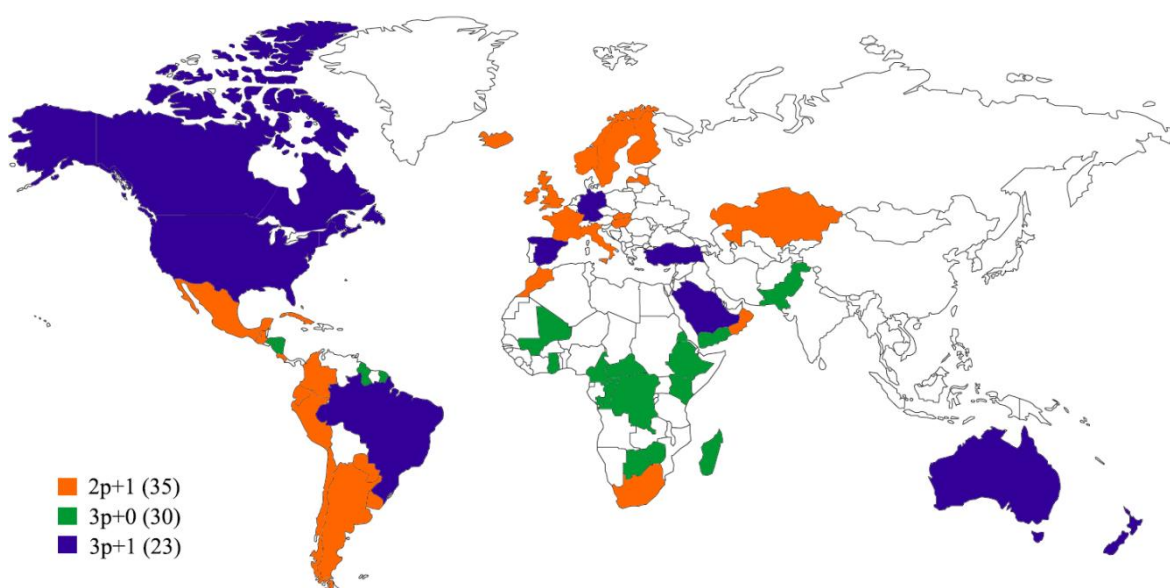


Figura 1 - Países que incluíram a PCV no calendário básico, por esquema vacinal.

Dois países usam dois esquemas ao mesmo tempo: Austrália (3p+0 e 3p+1) e Canadá (2p+1 e 3p+1).
Fonte: Adaptado de Whitney, Goldblatt e O'Brien (2014).

A escolha do número de doses que farão parte do esquema vacinal de um programa nacional de imunizações, bem como as faixas etárias para as quais serão recomendadas, depende de diversos fatores, tais como a epidemiologia das doenças pneumocócicas, a eficácia/efetividade da vacina, e a logística do próprio programa (WHITNEY, GOLDBLATT E O'BRIEN, 2014).

Idealmente, a vacina pneumocócica deve ser administrada antes da idade na qual a incidência da doença é maior – para que as crianças entrem nesta idade já protegidas. O pico de incidência da doença não acontece na mesma idade em todos os países. Na Costa Rica, o primeiro pico ocorre no primeiro semestre de vida (ARGUEDAS, ABDELNOUR, SOLEY *et al.*, 2012); nos Estados Unidos, o pico de incidência é observado por volta do primeiro aniversário (WHITNEY, GOLDBLATT E O'BRIEN, 2014); na Alemanha, a incidência é maior em menores de um ano (RÜCKINGER, VAN DER LINDEN, REINERT *et al.*, 2009) no Brasil e na Colômbia, acontece no segundo semestre de vida (ANDRADE, OLIVEIRA, VIEIRA *et al.*, 2012; BENAVIDES, OVALLE, SALVADOR *et al.*, 2012). Em cenários onde o pico da incidência antecede o primeiro ano de vida, esquemas vacinas iniciados precocemente (por exemplo, com 6 semanas de vida) podem ser a melhor opção (WHITNEY, GOLDBLATT E O'BRIEN, 2014).

Outros aspectos devem ser considerados; por exemplo, o efeito rebanho difere de acordo com o esquema vacinal utilizado (3p+0, 3p+1, 2p+1). Uma revisão sistemática recente mostrou que, em países com alta cobertura vacinal, a série 3p+1 produziu efeito de rebanho tanto para DPIs quanto para a condição de portador de pneumococo na nasofaringe; já com outras séries vacinais (2p+1 e 3p+0) o efeito de rebanho foi detectado apenas para DPIs (LOO, CONKLIN, FLEMING-DUTRA, KNOLL *et al.*, 2014). Quanto ao impacto sobre a pneumonia, outro estudo mostrou semelhança entre as séries vacinais (LOO, CONKLIN, FLEMING-DUTRA, DELORIA KNOLL *et al.*, 2014). Em relação à condição de portador, Fleming-Dutra *et al* (2014) mostraram que três doses (tanto no esquema 3p+0 quanto 2p+1) reduzem mais a prevalência de portador do que duas doses (2p+0).

Todos estes aspectos devem ser levados em conta na tomada de decisão do esquema vacinal a ser adotado em um programa nacional, e devem refletir as necessidades locais (a prevalência de portador, a carga e mortalidade relacionada à pneumonia, etc.). Por fim, é

importante lembrar que a vacina pneumocócica não é a única a ser administrada na infância; ela é introduzida em um calendário que já inclui diversos outros imunobiológicos. Dois aspectos devem ser considerados: a introdução de uma PCV no calendário básico aumenta o número de injeções que a criança deve receber, o que pode colocar em risco a adesão dos pais (HARRINGTON, WOODMAN E SHANNON, 1999; MICHELLE WOMACK, 2010); por outro lado, a coadministração da PCV com outros imunobiológicos pode afetar sua imunogenicidade (PARK, JOHNSON, NONYANE *et al.*, 2014).

Esquemas de rotina e esquemas no ano da introdução

Durante o período de transição da introdução da vacina pneumocócica no calendário básico de um programa nacional de imunização, coortes de crianças não previamente vacinadas são encontradas nas três faixas etárias para as quais existem esquemas vacinais: ≤ 6 meses, 7-11 meses, 12-15 meses. Nesta situação, um programa nacional de imunização tem duas opções: oferecer a vacina apenas para a faixa etária mais jovem (uma única coorte) ou para as três faixas etárias, cada uma com um esquema vacinal distinto. Além disso, existem diferentes opções de esquemas vacinais para a mesma faixa etária (por exemplo, duas ou três doses primárias no primeiro semestre de vida, com ou sem reforço); e um país pode optar por utilizar um ou dois esquemas diferentes na mesma faixa etária, tanto na introdução da vacina como na rotina.

Sendo assim, a experiência na introdução da vacina pneumocócica não tem sido a mesma nos países onde isto já ocorreu. No Uruguai e na Inglaterra, a primeira PCV foi a 7 valente, com um único esquema (2p+1), sendo posteriormente substituída pela 13 valente (CAMERON E PEBODY, 2006; PÍREZ, ALGORTA, CHAMORRO *et al.*, 2014). Na Holanda, a vacina foi implantada com o esquema 3p+1, apenas para uma coorte de crianças (RODENBURG, DE GREEFF, JANSEN *et al.*, 2010). Na Austrália e no Canadá, dois esquemas diferentes são utilizados na mesma faixa etária (WHITNEY, GOLDBLATT E O'BRIEN, 2014).

Na introdução da PCV10 no calendário vacinal básico, o Ministério da Saúde adotou diferentes esquemas vacinais para diferentes grupos etários, a saber: ≤ 6 meses: 3p+1; 7-11 meses: 2p+1; 12-15 meses: dose única (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b), presumidamente com dois objetivos: o primeiro de oferecer proteção contra as doenças pneumocócicas às crianças nas faixas etárias onde estas são mais incidentes (ANDRADE, OLIVEIRA, VIEIRA *et al.*, 2012), e o segundo de alcançar uma cobertura vacinal

significativa em um tempo relativamente curto. Além disso, um terceiro motivo poderia ser a pressão social na busca pela vacina. Esta decisão envolve custos e logística presumivelmente mais complexos do que a adoção de um único esquema para uma só coorte.

2 JUSTIFICATIVA

A introdução da vacina pneumocócica no calendário básico brasileiro foi uma resposta às altas cargas de pneumonia no país (ANDRADE, TOSCANO, MINAMISAVA *et al.*, 2011), à importância das doenças pneumocócicas na morbimortalidade em crianças menores de cinco anos, especialmente pneumonia (BRANDILEONE, ANDRADE, DI FABIO *et al.*, 2003; ANDRADE, 2011; RODRIGUES, TATTO, VAUCHINSKI *et al.*, 2011; BEREZIN, 2012) e à recomendação da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Durante o ano imediatamente após a introdução da PCV10 no calendário básico, espera-se a ampla administração dos três esquemas vacinais, em virtude da existência de diferentes coortes de crianças não vacinadas nas três faixas etárias – o período de transição. No entanto, com o passar do tempo e conforme mais crianças vão nascendo, a utilização destes diversos esquemas tende a diminuir, e a expectativa é que a grande maioria das crianças receba o esquema vacinal recomendado para a faixa etária mais jovem e os demais esquemas sejam utilizados apenas para crianças para as quais houve falha na vacinação.

Portanto, a avaliação da cobertura vacinal e da adesão aos esquemas vacinais da PCV10 recomendados pelo PNI logo após sua introdução no calendário vacinal é primordial por dois motivos: primeiro, porque permite avaliar se a estratégia adotada (três esquemas vacinais para três grupos etários) teve sucesso (vale a pena adotá-la?). Segundo, a identificação precoce de lacunas vacinais oferece subsídios para intervenções de saúde pública e estabelece uma linha de base para a avaliação dos resultados destas mesmas intervenções.

Para mensurar a cobertura vacinal e a adesão aos esquemas recomendados existem diversas metodologias disponíveis. Neste estudo, optou-se pelo inquérito domiciliar, o qual apresenta a vantagem de obter informações primárias geralmente não disponíveis em Sistemas de Informação de dados administrativos (como o SI-PNI), o que contribui com variáveis importantes no entendimento de aspectos relacionados tanto à cobertura vacinal quanto à adesão aos esquemas.

Além disso, a realização do inquérito domiciliar em um curto intervalo de tempo após sua introdução cria uma oportunidade única: a de avaliar se a procura da população pela

PCV10 foi imediata após sua disponibilização de forma ampla (em toda a rede nacional), gratuita (isto é, sem os custos do serviço privado) e universal (para todas as crianças, e não apenas para aquelas com recomendação especial), o que, teoricamente, remove todas as barreiras do acesso.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a cobertura vacinal da vacina pneumocócica 10 valente e a adesão aos esquemas recomendados pelo Programa Nacional de Imunização durante o primeiro ano da introdução da vacina no calendário básico em crianças residentes no município de Goiânia, Goiás.

3.2 ESPECÍFICOS

- Verificar se existiram oportunidades perdidas: doses que poderiam ter sido e não foram administradas nos primeiros meses da introdução da vacina no calendário básico.
- Verificar o tempo entre a introdução da PCV10 no calendário básico e a procura pela vacina nos serviços de saúde.
- Estimar a prevalência de crianças que receberam todas as doses da PCV10 recomendadas para a faixa etária (cobertura vacinal do esquema completo).
- Estimar a prevalência de crianças que receberam a primeira, segunda e terceira dose no intervalo de tempo recomendado pelo PNI (adesão aos esquemas).
- Verificar se há diferença na cobertura ou na adesão relacionadas com as faixas etárias/esquemas disponíveis.
- Avaliar fatores socioeconômicos associados à cobertura vacinal e à adesão.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um inquérito de base populacional e estudo de corte transversal. Este estudo é parte de um projeto maior, chamado “Dinâmica dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*: impacto indireto da vacinação com PHiD-CV (vacina pneumocócica conjugada 10-valente) no estado portador em crianças no Brasil Central”, com alguns resultados já publicados em outros lugares (ANDRADE, TERNES, VIEIRA *et al.*, 2012; ANDRADE, TERNES, VIEIRA *et al.*, 2014).

4.2 LOCAL

A investigação foi realizada em Goiânia, Goiás; em 2010, o município contava com aproximadamente 1.300.000 habitantes, dos quais 33.780 (2,6%) eram crianças menores de 2 anos de idade (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010b). Naquele ano, a mortalidade infantil no município foi de 12,6 crianças/1000 nascidos vivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010a) e o índice de desenvolvimento humano era 0,799 (PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO E INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2013).

Para todos os municípios do país, a menor unidade geográfica para a qual os dados socioeconômicos estão disponíveis é chamada de setor censitário, também definido como “unidade territorial estabelecida para fins de controle cadastral, formado por área contínua, situada em um único quadro urbano ou rural, com dimensão e número de domicílios que permitam o levantamento por um recenseador” (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010a). Os setores censitários, por sua vez, são agrupados em distritos, que compreendem áreas homogêneas na situação econômica e demográfica. O município de Goiânia está organizado em 63 distritos censitários, e apresenta um padrão concêntrico de distribuição de renda. As regiões noroeste e sudoeste são caracterizadas por novos assentamentos, enquanto a zona leste e oeste abriga população melhor estabelecida (ANDRADE, SILVA, MARTELLI *et al.*, 2004).

Em Goiânia existem 65 salas da vacinação e 26 equipes móveis*, funcionando de segunda a sexta-feira, de 8 as 18h, nos sete distritos de saúde do município (em Centros de Atenção Integral a Saúde, Unidades de Atenção Básica do Programas Saúde da Família e Hospitais). A cidade também conta com dois centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE). Além disso, Goiânia conta com um sistema de registros de vacinação alimentado em tempo real e administrado pela Companhia de Processamento de Dados do Município de Goiânia (COMDATA), o qual inclui o nome da criança, da mãe, data de nascimento e data das vacinas administradas. A equipe da sala de vacina também costuma apurar a próxima vacina no cartão da criança no momento da administração. A administração de vacinas do calendário básico é feita sem necessidade de prescrição médica. Tanto médicos quanto enfermeiros podem prescrever as vacinas para crianças com demandas especiais, as quais são administradas nos CRIES. Todas as vacinas são administradas gratuitamente.

4.3 PERÍODO

As visitas domiciliares aconteceram de 06 de dezembro de 2010 a 14 de fevereiro de 2011, isto é, entre seis e oito meses após a introdução da PCV10 no calendário básico local, o que ocorreu em 14 de junho de 2010†.

4.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas crianças moradoras de Goiânia (região urbana ou rural), independente do sexo ou renda familiar. O inquérito foi conduzido em dois grupos etários: crianças de 7-11 meses de idade e de 15-18 meses de idade. A escolha da população-alvo do estudo levou em conta os seis a oito meses decorridos entre a introdução da vacina e o início da coleta de dados; o objetivo era incluir crianças que tivessem recebido todos os três esquemas vacinais propostos durante o período da introdução da vacina, como exemplificado na Figura 2

* Lista disponível em <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq_842_Lista_de_Postos_Enderecos.xls>. Acesso em 24 de out. 2014.

† Nota Técnica nº01 da Coordenação Estadual de Imunização (Anexo 2).

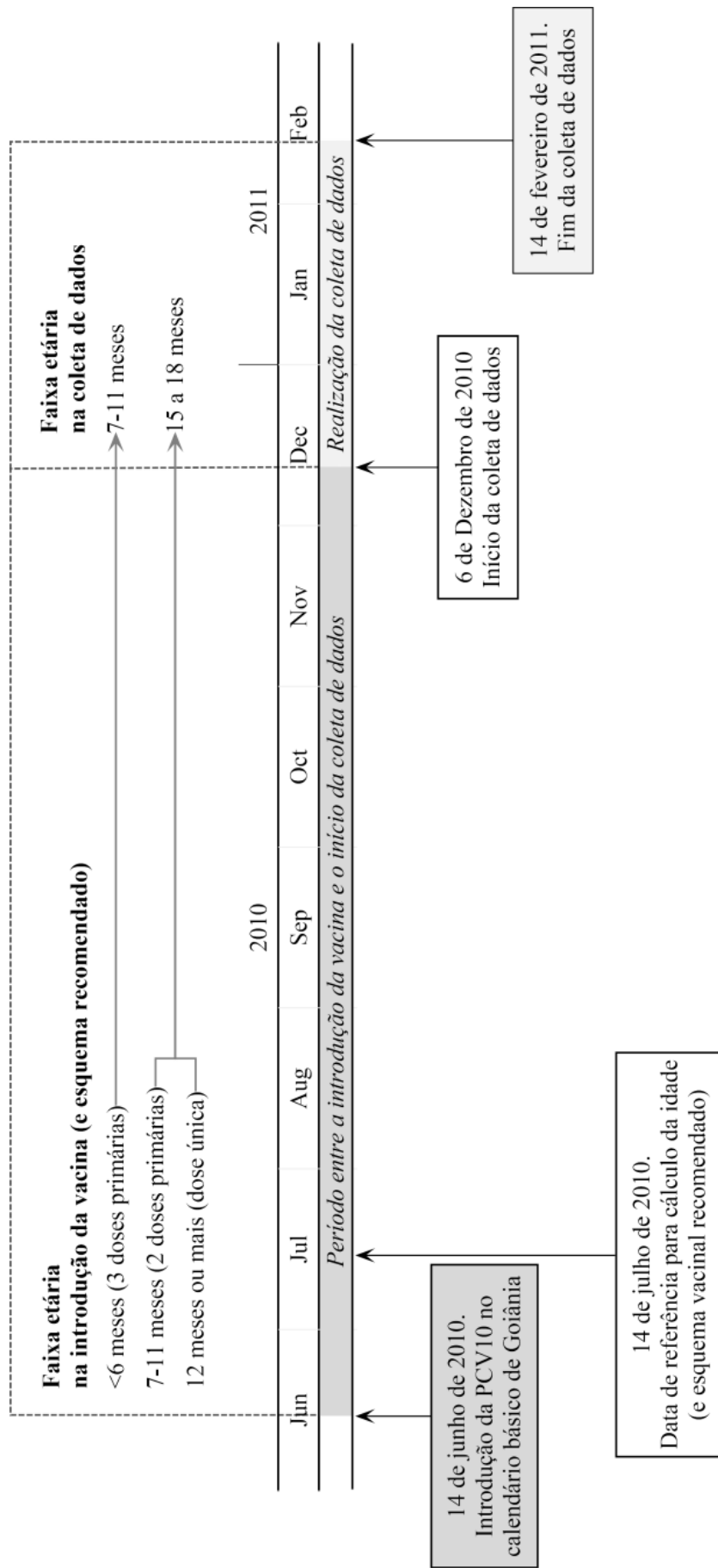


Figura 2 - Relação entre faixa etária na introdução da vacina e faixa etária na coleta de dados.

4.4.2 Critérios de exclusão

À época da introdução da vacina 10 valente, outras vacinas pneumocócicas estavam disponíveis em Goiânia, apenas em serviços de imunização privados (PCV13) ou pelo PNI nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (PCV7 e PPSV23) para crianças com necessidades específicas ou indicações especiais. Sendo assim, crianças que receberam tais vacinas foram excluídas da amostra final. Crianças cujos antecedentes vacinais não puderam ser recuperados ou aquelas que foram a óbito foram excluídas da amostra final.

Para o grupo de ≤ 6 meses de idade, nós calculamos a data ideal na qual a criança deveria tomar a terceira dose da vacina, somando à data de nascimento 2 meses + 30 dias (para a primeira dose) + 2 meses e uma semana (para a segunda dose) + 2 meses e 1 semana (para a terceira dose). Crianças para as quais o esquema de três doses primárias era indicado e que foram recrutadas precocemente também foram excluídas da amostra.

No estudo principal, algumas crianças foram excluídas após o recrutamento por terem utilizado antibiótico nos sete dias que antecederam a entrevista, o que poderia ter implicações para a identificação do pneumococo na nasofaringe. Nestes casos, sempre que foi possível resgatar os dados vacinais junto à Companhia de Processamento de Dados do Município de Goiânia (COMDATA), a criança foi mantida na amostra.

4.5 TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi originalmente calculado considerando o objetivo do estudo principal, que era o de avaliar o impacto da PCV10 sobre o estado de portador (ANDRADE, TERNES, VIEIRA *et al.*, 2012), e não para a análise de cobertura vacinal ou adesão. Para este fim, o tamanho da amostra foi calculado em 1.300 crianças, levando-se em conta a população na faixa etária alvo vivendo em Goiânia em 2010 (7-11 meses=13.223; 15-18 meses=12.433), erro padrão de $\pm 5\%$, intervalo de confiança de 95%, coeficiente de variação de 20%, 50% de perda de indivíduos e a menor prevalência esperada para o sorotipo 6A (2,4%) e 19A (1,3%) no estado de portador de pneumococo (FRANCO, ANDRADE, ANDRADE *et al.*, 2010).

A fim de verificar se a amostra calculada para o projeto de pesquisa maior seria adequada para a avaliação de cobertura vacinal e adesão aos esquemas vacinais, um novo cálculo do tamanho da amostra foi feito. O Manual Prático para pesquisas com múltiplos

indicadores da UNICEF (1995) propõe a seguinte fórmula para calcular o tamanho da amostra em estudos de indicadores de saúde:

$$\text{tamanho da amostra} = \frac{4 \times (r) \times (1 - r) \times (deff)}{(e)^2}$$

Onde:

r é uma estimativa de um indicador – neste estudo, a cobertura vacinal. A fim de manter uma abordagem conservadora, levou-se em o último inquérito domiciliar sobre cobertura vacinal em todo o território nacional, o qual verificou, em Goiânia, cobertura de 7,9% da vacina pneumocócica, antes desta fazer parte do calendário básico (MORAES, LUNA, BARBOSA *et al.*, 2007, pag 284).

$deff$ é 2.0, o efeito do desenho (KISH, 1965).

e a margem de erro de $\pm 3\%$.

$$\text{tamanho da amostra} = \frac{4 \times (0,072) \times (1 - 0,072) \times (2)}{(0,03)^2} = \frac{0,534528}{0,009} \cong 594$$

Assim, o tamanho da amostra calculado para o projeto principal (1300 crianças), é maior do que o tamanho necessário para avaliação de cobertura vacinal (594 crianças).

4.6 AMOSTRAGEM

Uma lista de 25.656 crianças pertencentes às faixas etárias do estudo, residentes de Goiânia, foi obtida junto ao Sistema de Informações sobre os Nascidos Vivos (SINASC), a qual incluía o endereço, nome da mãe e data de nascimento da criança; a partir do endereço, foram obtidos os distritos censitários.

Esta lista foi ordenada por sexo, distritos censitários e data de nascimento (da data mais antiga para a data mais recente). Uma amostragem sistemática foi aplicada nesta lista ordenada ($k=19$; ponto de partida: 13) para permitir que a amostra final tivesse a mesma distribuição proporcional por sexo, idade e distrito que a população de crianças do município. A lista foi tratada de forma circular, com retorno ao topo quando o fim da lista era alcançado.

4.7 COLETA E MANEJO DE DADOS

4.7.1 Instrumento

Um formulário padronizado (Apêndice 2) foi construído para orientar a entrevista domiciliar, o qual incluía variáveis socioeconômicas e demográficas, a saber: sexo (masculino, feminino), data de nascimento da criança, tipo de plano de saúde (Sistema Único de Saúde/SUS ou plano privado); renda familiar mensal líquida (em reais, variável contínua); idade da mãe (em anos, variável contínua); escolaridade da mãe (nenhuma, fundamental, médio, superior, não informada), número total de pessoas habitando o domicílio (variável discreta), número de crianças[‡] habitando o domicílio (variável discreta) número de pessoas dormindo no mesmo cômodo que a criança (variável discreta); frequência à creche nos últimos meses (sim ou não).

Antecedentes vacinais foram transcritos da caderneta de vacina da criança para o formulário epidemiológico, a saber: as vacinas pneumocócicas recebidas (PCV7, 10 ou 13 e PPSV23), número de doses recebidas (variável discreta); data da administração de cada dose da vacina (1^a, 2^a, 3^a e reforço); intervalo entre a 1^a e a 2^a dose da vacina (em dias, variável contínua); intervalo entre a 2^a e a 3^a dose (em dias, variável contínua), intervalo entre a 3^a dose e o reforço (em dias, variável contínua). Nos casos em que a caderneta não foi localizada, os antecedentes vacinais foram obtidos junto à base de dados vacinais da COMDATA.

4.7.2 Procedimentos de coleta

A coleta de dados foi realizada por auxiliares de pesquisa após treinamento específico. O auxiliar de pesquisa tinha em mãos o endereço da criança como registrado no SINASC. Uma vez localizada a criança, o auxiliar conversava com o responsável legal, esclarecendo os objetivos da pesquisa, os procedimentos e riscos envolvidos. Caso o responsável legal concordasse em participar, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Apêndice 1) era assinado pelo responsável legal e só então o auxiliar dava início à entrevista. O auxiliar era orientado a realizar até três visitas por domicílio, tanto na tentativa de localizar a criança quanto para completar as entrevistas.

[‡] Isto é, indivíduos de até 9 anos de idade (WHO EXPERTS COMMITTEE, 1995, p. 263).

4.7.3 Construção do banco de dados

O banco de dados foi construído com o programa “*Statistical Package for the Social Sciences – SPSS*” versão 20.0 (International Business Machine Corp, Armonk, New York, EEUU).

4.8 DEFINIÇÕES

4.8.1 Classificação da criança em grupos etários

A idade de cada criança recrutada foi calculada retrospectivamente em relação à data de 14 de julho de 2010, 30 dias após a introdução da PCV10 no calendário básico de vacinação (Figura 2). Portanto, a idade utilizada nas análises não foi a idade no recrutamento. O racional por detrás desta escolha foi levar em conta o esquema vacinal que seria recomendado para cada criança se esta tivesse buscado o serviço de saúde logo após a introdução da PCV10 no calendário básico.

As crianças foram então classificadas em três faixas etárias (cada faixa com respectivo esquema vacinal recomendado): ≤ 6 meses de idade (3 doses); 7-11 meses de idade (2 doses) e 12-15 meses de idade (dose única).

4.8.2 Esquemas vacinais recomendados por grupos etários

A Tabela 1 apresenta informações sobre as doses da PCV10, a idade mínima na qual a dose foi considerada válida, o intervalo mínimo e recomendado entre doses e outras informações utilizadas como referência para os cálculos adotados neste trabalho, construído a partir das orientações do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b), da Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007; 2012), e da Agência Europeia de Medicamentos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011).

Tabela 1 - Imunização em crianças com a PCV10: idade recomendada, idade mínima e intervalos entre doses.

Criança entre seis semanas e seis meses de idade: 3 doses primárias + 1 dose de reforço^(a).				
Dose	Idade recomendada para administração de rotina	Idade mínima aceitável	Intervalo recomendado entre doses	Intervalo mínimo aceitável entre doses
1	2 meses	6 semanas ^(b)	-	-
2	4 meses	10 semanas	2 meses	4 semanas
3	6 meses	14 semanas	2 meses	4 semanas
Reforço	12-15 meses	9,5 meses ^(c)	6-9 meses	6 meses
Crianças entre 7 e 11 meses de idade sem vacinação prévia: 2 doses primárias + 1 dose de reforço				
Dose	Idade recomendada para administração de rotina	Idade mínima aceitável	Intervalo recomendado entre doses	Intervalo mínimo aceitável entre doses
1	7-11 meses	-	-	-
2	8-12 meses	8 meses	2 meses	4 semanas
Reforço	12-23 meses ^(d)	10 meses ^(c)	-	2 meses
Crianças a partir dos 12 meses de idade sem vacinação prévia: catch-up^{(e)(f)}				
Dose	Idade recomendada para administração de rotina	Idade mínima aceitável	Intervalo recomendado entre doses	Intervalo mínimo aceitável entre doses
1	A partir dos 12 meses	-	-	-
2	A partir dos 14 meses ^(f)	14 meses ^(c)	-	2 meses

^(a) Um esquema alternativo para a faixa etária de seis semanas a seis meses de idade consiste em duas doses primárias e uma dose de reforço, aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011) e disponível nas orientações da Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012) e do fabricante, não apresentado aqui por não ter sido adotado pelo governo brasileiro para a faixa etária.

^(b) Prematuros nascidos com idade gestacional entre 27 e 36 semanas devem receber a 1ª dose aos dois meses de idade (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; GLAXOSMITHKLINE, 2013).

^(c) Calculado considerando todos os intervalos mínimos.

^(d) O governo brasileiro recomenda a administração da dose de reforço entre 12 e 15 meses de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b); a Agência Europeia de Medicamentos e a Organização Mundial de Saúde ampliam este intervalo para o segundo ano de vida (entre 12 e 23 meses) (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

^(e) Para esta faixa etária, o Ministério da Saúde recomendou dose única (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b), enquanto a Organização Mundial de Saúde, a Agência Europeia de Medicamentos e o fabricante recomendam duas doses primárias (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; GLAXOSMITHKLINE).

^(f) Nesta faixa etária, a necessidade de uma dose de reforço não foi estabelecida (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011; GLAXOSMITHKLINE).

^(g) Conforme orientação do fabricante, a idade limite para administração da 1ª dose é cinco anos de idade, visto que a eficácia e a segurança da vacina em crianças mais velhas não foram estabelecidas.

4.8.3 Doses avaliadas e doses válidas

Os dados de todas as doses administradas foram coletados do cartão de vacina. No entanto, as doses avaliadas foram: para crianças com 12-15 meses na introdução da vacina, a primeira dose (ou dose única); 7-11 meses, a primeira e a segunda dose; ≤6 meses, a primeira, segunda, e terceira doses.

A dose reforço, quando existente, foi registrada no formulário epidemiológico, mas não foi incluída nas análises de adesão e cobertura, visto que o intervalo entre a introdução da PCV10 no calendário básico e o recrutamento das crianças para o estudo foi de apenas 6-8 meses e o tempo mínimo necessário para receber a dose de reforço, após o início da

vacinação, seria de 8 meses (para crianças na faixa etária de 7-11 meses) ou de 10 meses (para crianças na faixa etária de ≤ 6 meses), de acordo com as recomendações do PNI (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b).

Seis semanas de vida foi considerada a idade mínima aceitável para a 1ª dose (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; GLAXOSMITHKLINE, 2013). Doses administradas antes de 6 semanas de vida foram consideradas inválidas.

Para a 2ª e a 3ª dose, qualquer dose da PCV10 administrada até quatro dias antes da idade ou dos intervalos mínimos aceitáveis foi considerada dose válida; doses administradas cinco dias ou mais antes da idade ou dos intervalos mínimos aceitáveis (Tabela 1) foram consideradas inválidas (LUMAN, SHAW E STOKLEY, 2008; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011a).

4.8.4 Cobertura vacinal e esquema vacinal completo

Ter o *esquema vacinal completo* foi considerado como receber todas as doses recomendadas, de acordo com a respectiva faixa etária na introdução da vacina (conforme itens 4.8.1 e 4.8.2). O esquema vacinal foi considerado completo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b) quando:

- a) A criança tinha 12-15 meses de vida (em 14 de julho de 2010) e recebeu uma dose antes do recrutamento;
- b) A criança tinha entre 7 e 11 meses e recebeu duas doses;
- c) A criança tinha 6 meses ou menos e recebeu três doses.

Se a criança foi vacinada e não correspondeu aos critérios acima descritos, foi considerada como tendo vacinação incompleta. Sendo assim, em relação ao número de doses, a situação vacinal da criança poderia ser: esquema vacinal *completo*, esquema vacinal incompleto e *não vacinada*.

A cobertura vacinal foi calculada para todas as crianças e por grupo etário e foi definida como o percentual de crianças com esquema vacinal completo, a saber:

$$CV = \frac{\text{n de crianças com esquema vacinal completo}}{\text{total de as crianças}} \times 100$$

4.8.5 Adesão aos esquemas vacinais recomendados

A pesquisa foi realizada logo após a transição da vacina pneumocócica de recomendação para crianças com necessidades especiais para componente do calendário vacinal básico. Neste ano da introdução, foram disponibilizados diversos esquemas vacinais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS, 2010c), e a criança poderia iniciar a vacinação de 6 semanas até os 15 meses (Tabela 1).

Na rede estadual de Goiás, a vacina foi disponibilizada a partir de março de 2010 (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS, 2010b; c). Na mesma época, foram iniciados os treinamentos para os profissionais de saúde da rede (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS, 2010a). No entanto, a introdução da vacina se deu oficialmente em 14 de junho de 2010[§].

Levando isto em conta, para o presente estudo, a data limite que a criança deveria receber a 1ª dose foi 14 de julho de 2010, 30 dias após da introdução da vacina no calendário local. Para crianças que ainda não haviam completado 2 meses + 30 dias de vida em 14 de julho de 2010, a data limite para a primeira dose foi considerada a data quando a criança completaria esta idade. A criança foi considerada aderente à 1ª dose se iniciou o esquema vacinal até a data limite. Crianças que tomaram a vacina após a data limite para a 1ª dose foram consideradas atrasadas para esta dose.

A adesão à 1ª dose foi calculada como o total de crianças aderentes à 1ª dose dividido pelo número total de crianças, de acordo com a faixa etária correspondente na introdução (≤ 6 meses, 7-11 meses, 12-15 meses). Sendo assim, a análise levou em conta um período de tolerância de 30 dias, após a introdução da PCV10, para que o esquema vacinal fosse iniciado, prazo utilizado por outros autores (HULL, MAHAJAN, DEY *et al.*, 2010).

Para a 2ª dose, foi considerada aderente a criança que recebeu a dose num intervalo ≤ 2 meses (mais um período de carência de 7 dias) e ≥ 24 dias (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011b) *em relação à data da dose anterior*. A determinação deste intervalo reproduz um procedimento comum em sala de vacina, o aprazamento da carteira, que consiste em anotar a lápis a data da próxima dose no mesmo momento em que a vacinação é administrada (ABUD E GAÍVA, 2014), com um prazo de

[§] Nota Técnica nº01 da Coordenação Estadual de Imunização (Anexo 2).

carência “extra” de sete dias, considerando a possibilidade dos fins de semana e feriados. Crianças que tomaram a 2ª dose da PCV10 após 2 meses e 7 dias foram consideradas atrasadas para a 2ª dose. Procedimento semelhante foi observado para a 3ª dose.

A adesão à 2ª dose foi calculada como o total de crianças aderentes a 2ª dose dividido pelo total de crianças para as quais a segunda dose estava recomendada (isto é, as faixas etárias de ≤6 meses e 7-11 meses de idade). Deste modo, a adesão à 2ª dose foi estimada de maneira independente da adesão à 1ª dose, visto que os prazos foram reajustados conforme a data real na qual a criança recebeu a vacina. De maneira semelhante, a adesão à 3ª dose foi estimada de maneira independente da adesão à 2ª dose, e levou em conta, no denominador, apenas o grupo etário de ≤6 meses (o único grupo para o qual a 3ª dose foi recomendada).

Sendo assim, quanto às recomendações do esquema vacinal, a situação da criança poderia ser: *aderente ao esquema* (recebeu todas as doses recomendadas para a faixa etária; todas as doses recebidas eram válidas e foram administradas no intervalo recomendado pelo PNI); *atrasada* (recebeu pelo menos uma das doses recomendadas com atraso), *não vacinada e recebeu doses inválidas* (recebeu uma ou mais doses antes da idade ou do intervalo mínimo aceitável, como definidas no item 4.8.3).

A adesão aos esquemas vacinais foi calculada para todas as crianças e por grupo etário e foi definida como o percentual de crianças aderentes, a saber:

$$\text{Adesão} = \frac{\text{n de crianças aderentes}}{\text{total de crianças}} \times 100$$

Isto é, a porcentagem de crianças que receberam todas as doses válidas, em número preconizado para a respectiva faixa etária, no intervalo recomendado para a vacina (SHARTS-HOPKO, 2009; GIERISCH, REITER, RIMER *et al.*, 2010), e reflete a atitude dos pais em dar início e manter o seguimento do esquema vacinal, já que a criança não pode, por si mesmo, procurar o serviço de saúde.

Além de analisar o número de crianças aderentes, o tempo de atraso também foi avaliado para cada dose. Para a 1ª dose, o tempo de atraso foi medido em dias como a diferença entre a data limite na qual a criança deveria receber a 1ª dose (como descrito anteriormente) e a data na qual a vacina foi de fato administrada. Para a 2ª dose, o atraso foi calculado em dias como a data de referência para a 2ª dose (data da 1ª dose + 2 meses e 7 dias) menos a data na qual a 2ª dose foi de fato administrada. Procedimento semelhante foi observado para a 3ª dose.

A seguir, foram estimadas as medidas de tendência central para os dias de atraso (média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil) para cada uma das três doses, levando-se em conta apenas as crianças com atraso vacinal – isto é, excluindo-se as crianças não vacinadas, as crianças que tomaram as doses sem atraso e também não levando em conta, para a 2ª e 3ª dose, as crianças para as quais o PNI não recomendou tais doses.

Algumas crianças nos grupos etários de 7-11 e de 12-15 meses recebem doses além do recomendado (mas não mais do que 4 doses). Estas doses extras foram computadas, e as crianças que as receberam foram consideradas como vacinação completa.

4.9 ANÁLISE DE DADOS

4.9.1 Oportunidades perdidas

O número de doses esperadas foi calculado pela multiplicação do número de crianças em cada faixa etária na introdução da vacina (≤ 6 meses, 7-11 meses, 12-15 meses) pelo número de doses recomendadas para a faixa etária (respectivamente, três doses, duas doses, dose única) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b). Depois, somamos o total de doses administradas (isto é, o número de doses registradas na caderneta de vacina), por faixa etária na introdução da vacina. Como uma aproximação do número de oportunidades perdidas, a diferença percentual foi calculada como:

$$\text{diferença percentual} = \frac{(\text{doses administradas} - \text{doses esperadas})}{\text{doses esperadas}} \times 100$$

4.9.2 Disponibilização da vacina versus início da vacinação

O método de Kaplan-Maier (1-sobrevivência) (KLEINBAUM E KLEIN, 2012) foi utilizado para verificar o tempo decorrido entre a disponibilização da PCV10 universal e gratuitamente e a procura pela vacina nos serviços de saúde, utilizando os seguintes parâmetros:

- *Ponto de partida* data da introdução PCV10 no calendário básico de Goiânia: 14 de junho de 2010**.
- *Evento*: receber a primeira dose da PCV10.

** Nota Técnica nº01 da Coordenação Estadual de Imunização (Anexo 2)

- *Fator de comparação*: a faixa etária na introdução da vacina (≤ 6 meses, 7-11 meses, 12-15 meses).
- *Tempo de sobrevivência*: o intervalo em dias entre a data da primeira PCV10 e a data da introdução. Representa o tempo decorrido para que as famílias procurassem a vacinação, uma vez disponibilizada gratuitamente.
- *Casos incluídos*: todas as crianças que receberam a primeira dose da PCV10 a partir de 14 de junho de 2010. Crianças incluídas *remanescentes* foram aquelas que, ao longo de intervalos de tempo de 30 dias, ainda não haviam recebido a primeira dose da PCV10.
- *Casos censurados*: crianças não vacinadas e aquelas que iniciaram o esquema vacinal antes da data da introdução.

Também foram estimadas as médias e medianas do tempo de sobrevivência. O teste do qui-quadrado de Breslow (1970) foi utilizado para comparação de curvas cumulativas de incidência entre as faixas etárias; valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

4.9.3 Estatística descritiva e comparação entre grupos etários

A idade na introdução da vacina foi calculada como a diferença em dias entre 14 de julho de 2014 e a data de nascimento. A idade no recrutamento foi calculada como a diferença em meses entre a data do recrutamento e a data de nascimento. As duas variáveis de idade foram apresentadas de maneira categórica, a saber: faixa etária na introdução da vacina (< 6 meses, 7-11 meses, 12-15 meses) e faixa etária no recrutamento (7-11 meses e 15-18 meses).

Para análise descritiva, as variáveis socioeconômicas categóricas e binárias (faixa etária na introdução da vacina; faixa etária no recrutamento; escolaridade da mãe; sexo; ter frequentado creche; tipo de plano de saúde) foram apresentadas em frequência absoluta e relativa. Quanto às variáveis socioeconômicas quantitativas (número total de pessoas no domicílio; número de crianças (≤ 10 anos) no domicílio; número de pessoas compartilhando o cômodo com a criança; renda familiar mensal líquida), foram calculadas a média e desvio padrão ($\pm DP$); mediana e intervalo interquartil (IIQ) e valor mínimo e máximo.

A cobertura vacinal e a adesão aos esquemas vacinais foram apresentadas em porcentagens, tanto para todas as crianças quanto por faixa etária na introdução da vacina, com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). As coberturas vacinais de cada

faixa etária foram comparadas pelo teste de χ^2 de Pearson. Semelhantemente, a adesão aos esquemas vacinais foi comparada entre grupos etários. Em ambos os casos, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4.9.4 Fatores associados

As variáveis de desfecho foram dicotomizadas assim:

- *Cobertura vacinal*: “esquema vacinal completo” ou “esquema vacinal incompleto/não vacinada”.
- *Adesão ao esquema recomendado*: “adesão” ou “atraso/não vacinada”.

Para verificar se a adesão a uma dose aumenta as chances de aderir à próxima dose, calculamos o odds ratio entre doses: adesão à 1ª dose versus adesão à 2ª dose; adesão à 2ª dose versus adesão à 3ª dose; e adesão à 1ª versus adesão à 3ª dose; os odds ratio foram comparados pelo teste de Pearson; valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Para a avaliação dos fatores associados, as variáveis socioeconômicas não binárias foram dicotomizadas. A escolaridade materna foi dicotomizada em “até ensino fundamental” e “ensino médio e superior”. As variáveis quantitativas foram dicotomizadas em “ \leq mediana” e “ $>$ mediana”.

Antes de avaliar os fatores associados, as variáveis explanatórias (dicotomizadas) foram testadas para colinearidade. Todos os possíveis pares de variáveis foram incluídos em modelo de regressão linear para as duas variáveis de desfecho (cobertura vacinal e adesão ao esquema recomendado). Valores de tolerância abaixo de 0,4 foram considerados sugestivos de colinearidade (CHAN, 2004). Todas as variáveis foram incluídas, pois não foi observada colinearidade.

Potenciais fatores associados à maior cobertura vacinal e à adesão ao esquema recomendado foram avaliados por meio da razão de prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Variáveis com valor de $p < 0,10$ na análise univariada foram inseridas em modelo de regressão log-binomial (BARROS E HIRAKATA, 2003; COUTINHO, SCAZUFCA E MENEZES, 2008; PETERSEN E DEDDENS, 2008; HIRAKATA, 2009) a fim de obter estimativas da RP ajustadas para as variáveis explanatórias para ambos os desfechos (cobertura vacinal e adesão aos esquemas vacinais). Modelos distintos foram elaborados

para cada variável de desfecho. Em todas as análises, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos e os testes foram bi-caudais.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo “Dinâmica dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*: impacto indireto da vacinação com PHiD-CV (vacina pneumocócica conjugada 10-valente) no estado portador em crianças no Brasil Central” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, protocolo CEP/HC/UFG nº 145/2010 (Anexo 1).

5 RESULTADOS

Após 2.715 visitas domiciliares foram recrutadas 1.479 crianças, das quais 1.237 (83,6%) permaneceram na amostra final; o processo de seleção e os critérios de inclusão e exclusão estão detalhados na Figura 2.

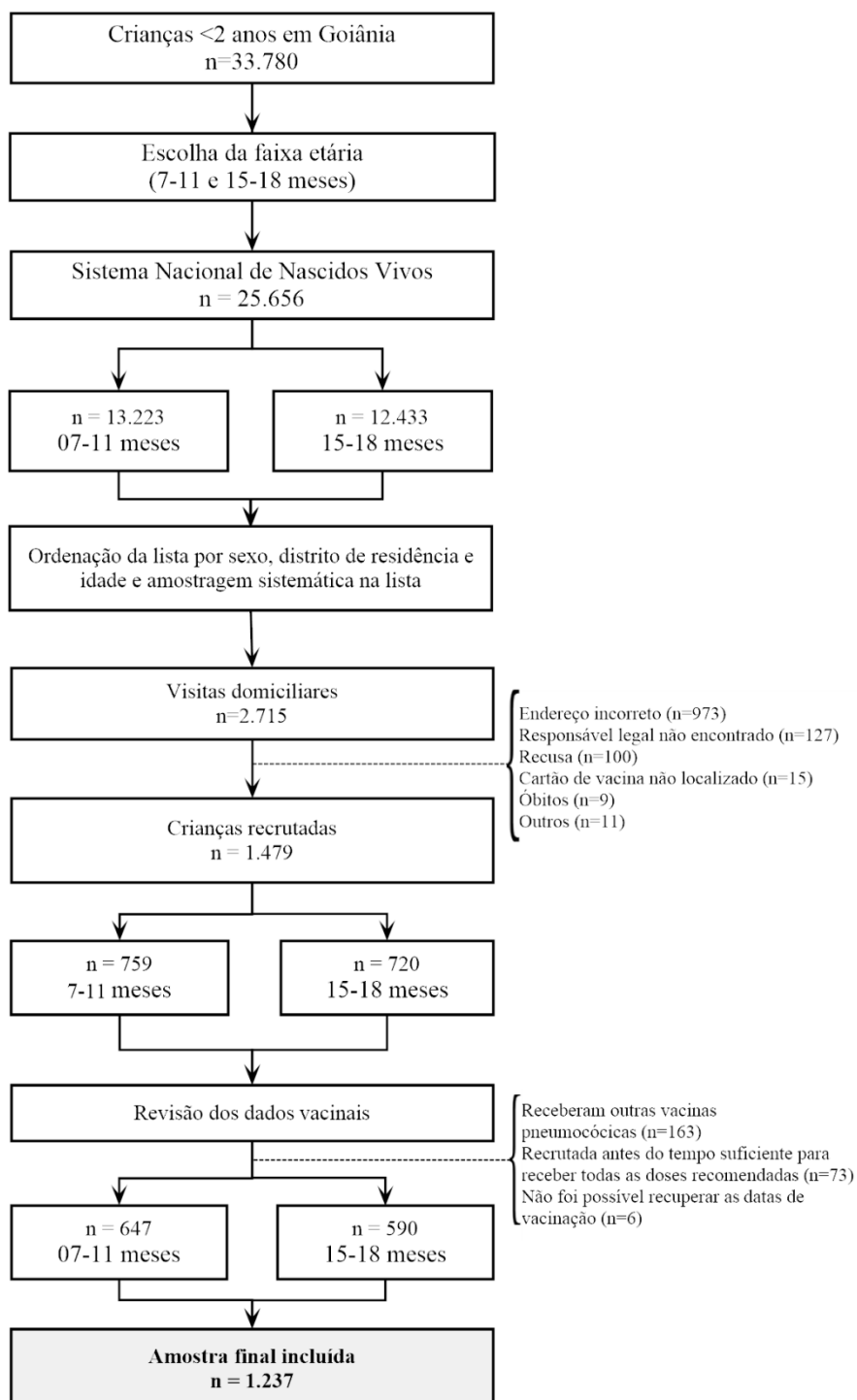


Figura 3 - Fluxograma de seleção de crianças para o estudo. Goiânia, GO, dez/2010 a fev/2011.

Entre as 1.237 crianças incluídas, 52,4% eram do sexo masculino; 64,1% das famílias utilizam exclusivamente o SUS; apenas 5,6% das crianças frequentam creches. Quanto às mães, 54,1% chegaram ao ensino médio (Tabela 2).

Tabela 2 - Característica sociodemográficas das crianças incluídas – variáveis categóricas. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	648	52,4
Feminino	589	47,6
Faixa etária na introdução da vacina		
≤6 meses	644	52,1
7-11 meses	430	34,8
12-15 meses	163	13,2
Faixa etária no recrutamento		
15-18 meses	590	47,7
7-11 meses	647	52,3
Escolaridade da mãe		
Nenhuma	4	0,3
Ensino fundamental	356	28,8
Ensino médio	669	54,1
Ensino superior	200	16,2
Não informado	8	0,6
Frequentou creche nos últimos meses?		
Não	1166	94,3
Sim	69	5,6
Não informado	2	0,2
Tipo de plano de saúde		
SUS	793	64,1
Plano de saúde privado	427	34,5
Não informado	17	1,4

Como mostra a Tabela 3, a mediana de pessoas na família foi 4 (mínimo 2, máximo 18); de crianças na família foi 2 e de pessoas compartilhando o quarto com a criança, 2; a mediana da renda familiar mensal foi de R\$ 1.300,00 (IIQ R\$ 1.200,00).

Tabela 3 - Característica sociodemográficas das crianças incluídas – variáveis contínuas. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

	N (%)	Média (±DP)	Mediana	IIQ	Mín.	Máx.
Nº de pessoas habitando o domicílio	1235 (99,8)	4,38 (±1,53)	4	2	2	18
Nº de crianças na família	1235 (99,8)	1,71 (±0,96)	2	1	0	10
Nº de pessoas compartilhando o cômodo com a criança	1235 (99,8)	1,77 (±0,99)	2	1	0	7
Renda familiar mensal líquida (R\$)	1151 (93,1)	1850, ⁷³ (±1954, ⁶⁹)	1300, ⁰⁰	1200, ⁰⁰	80, ⁰⁰	30.000, ⁰⁰

Legenda

DP: desvio padrão

IIQ: Intervalo interquartil

5.1 DOSES ESPERADAS *VERSUS* DOSES ADMINISTRADAS

Apenas o grupo etário 12-15 meses teve uma diferença percentual positiva entre as doses esperadas e administradas, como mostra a Tabela 4.

Tabela 4 - N° de doses esperadas e observadas da PCV10 conforme idade da criança um mês após a introdução da vacina no calendário básico local. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

Idade na introdução da vacina*	N	N° de doses recomendadas para a faixa etária**	Total de doses esperadas	Total de doses administradas	Doses administradas <i>menos</i> doses esperadas	Diferença percentual
≤6 meses	644	3	1932	1518	-414	-21,4%
7-11 meses	430	2	860	565	-295	-34,3%
12-15 meses	163	única	163	177	14	8,6%
Total	1.237	-	2955	2260	-695	-23,5%

* Calculada para 14 de julho de 2010, 30 dias após a introdução da vacina no calendário básico.

** A dose de reforço não foi avaliada.

5.2 INÍCIO DO ESQUEMA VACINAL

Das 1.237 crianças incluídas no estudo, 1079 (84,4%) receberam a primeira dose da PCV10 após a introdução da vacina no calendário básico local. Destas, 31,7% iniciaram o esquema vacinal ainda no primeiro mês de sua introdução (342 de 1044 crianças), excluindo casos censurados (Figura 4). Entre as faixas etárias, houve diferença importante no tempo entre a introdução da vacina e a primeira dose: mediana de 53 dias para crianças com idade 12-15 meses; 61 dias para crianças com idades entre 7-11 meses, e 36 dias para crianças ≤6 meses (Tabela 5). Quanto às curvas de Kaplan-Meier, a diferença entre os grupos foi significativa (χ^2 de Breslow: 105,6; $p < 0,001$). Um número pequeno de crianças não foi vacinada ($n=92/7,4\%$; IC 95% 6,0 a 8,9).

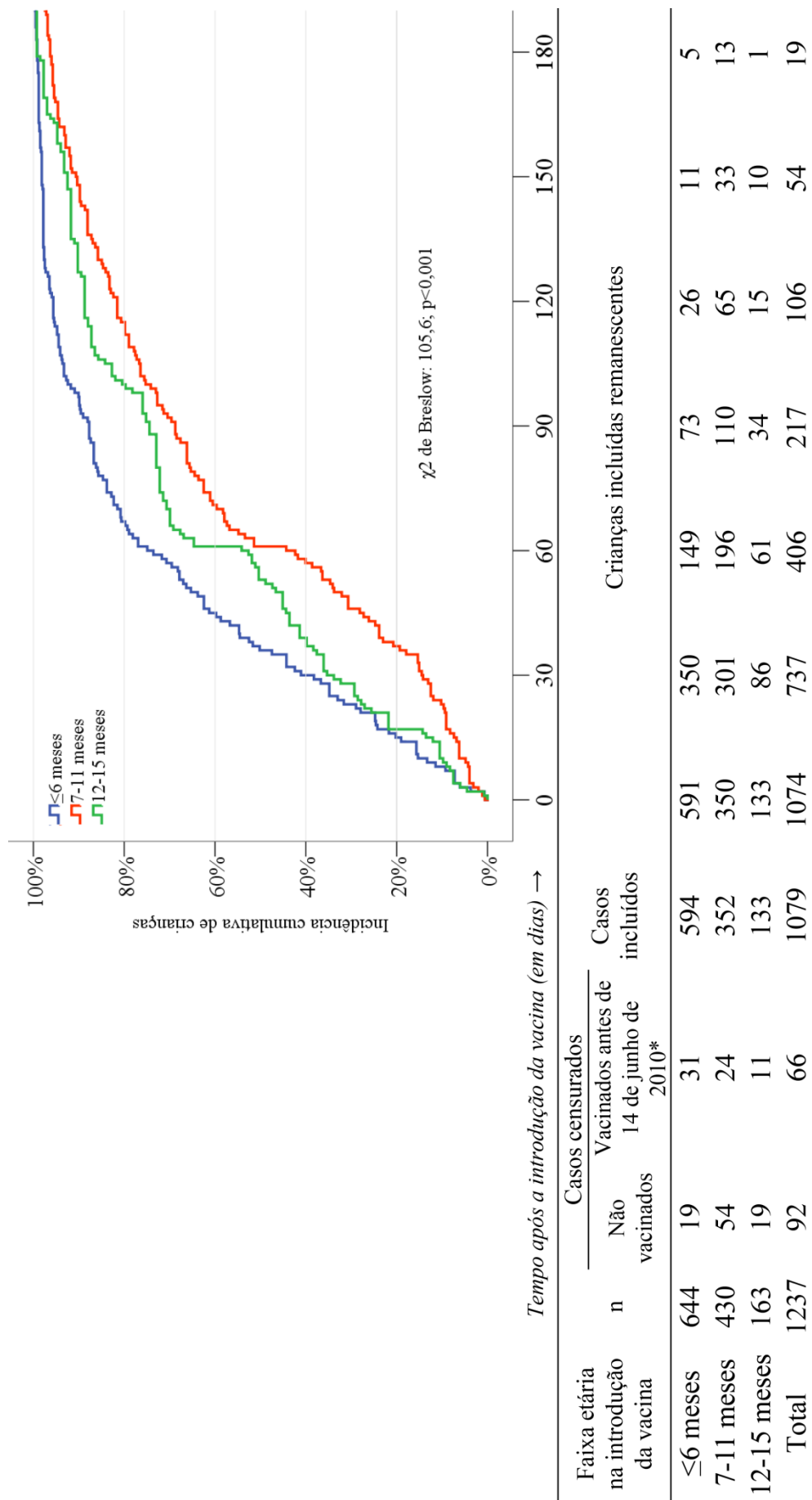
Tabela 5 - Médias e medianas dos dias entre data da introdução da vacina e data da 1ª dose. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

Faixa etária	Média			Mediana		
	Estimativa	EP	IC95%	Estimativa	EP	IC95%
<6 meses	45,1	1,5	(42,2 a 48,0)	36	1,6	(32,8 a 39,2)
7-11 meses	74,8	2,5	(69,8 a 79,7)	61	1,1	(58,9 a 63,1)
>12 meses	60,1	4,0	(52,2 a 68,0)	53	3,4	(46,3 a 59,7)
Todas as crianças	56,6	1,3	(54,0 a 59,2)	49	1,6	(45,9 a 52,1)

Legenda

EP: erro padrão

IC95%: intervalo de confiança de 95%



* data da introdução da vacina no calendário básico

Figura 4 - Incidência cumulativa de crianças que receberam a primeira dose de PCV10 após a introdução da vacina no calendário básico, por faixa etária. Goiânia, dez/2010 à fev/2011.

5.3 COBERTURA VACINAL

A cobertura vacinal com esquema vacinal completo para todas as crianças foi de 53,4% (IC 95%: 50,8 a 56), como mostra a Tabela 6. Entre os grupos etários houve diferença estatisticamente significativa na cobertura vacinal ($\chi^2=116,9$; $p<0,001$). Crianças de 7-11 meses de idade tiveram a menor cobertura (39,3%; IC 95%: 36,1 a 45,5%), em comparação com crianças ≤ 6 meses (54,0%; IC 95%: 50,3 a 58,0%) e crianças 12-15 meses (88,3%; IC 95%: 83,6 a 92,8%) (Tabela 6).

Tabela 6 - Situação vacinal em relação ao número de doses recebidas e cobertura vacinal da PCV10 – por faixa etária e para todas as crianças, seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, GO, dez/2010 a fev/2011.

Situação vacinal	Faixa etária (na introdução da vacina)						Total (n=1.237)	
	≤ 6 meses de idade (n=644)		7-11 meses de idade (n=430)		12-15 meses de idade (n=163)		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Recebeu a 1ª dose	625	97	376	87,4	144	88,3	1145	92,6
Recebeu a 2ª dose	545	84,6	168	39,1	21	12,9	734	59,3
Recebeu a 3ª dose	348	54	20	4,7	8	4,9	376	30,4
Recebeu o reforço	0	0	1	0,2	4	2,5	5	0,4
Vacinação incompleta	277	43	207	48,1	0	0	484	39,1
Doses extras	0	0	21	4,9	32	19,6	53	4,3
Cobertura vacinal	348	54	169	39,3	144	88,3	661	53,4
IC 95% para cobertura	(50,3-58,0%)		(36,1-45,5)		(83,6-92,8)		(50,8-56,0)	

Na análise univariada, a razão de prevalência da cobertura vacinal (ter o esquema vacinal completo) não foi significativa apenas para “sexo” e “ter frequentado creche”, como mostra a Tabela 7.

Tabela 7 - Potenciais variáveis associadas com a cobertura vacinal da PCV10 em crianças seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

Variáveis	Cobertura vacinal				RP	IC95%	p
	Esquema vacinal completo		Esquema incompleto ou não vacinado				
	n	%	n	%			
Sexo							
Masculino	354	54,6	294	45,4	1,05	(0,94 a 1,16)	0,377
Feminino	307	52,1	282	47,9			
Escolaridade materna							
Ensino médio ou superior	493	56,7	376	43,3	1,24	(1,09 a 1,41)	<0,001
Até ensino fundamental	165	45,8	195	54,2			
Pessoas habitando o domicílio							
≤4 pessoas	455	56,7	348	43,3	1,19	(1,06 a 1,34)	0,002
≥5 pessoas	205	47,5	227	52,5			
Número de crianças no domicílio							
≤2 crianças	596	55,5	478	44,5	1,40	(1,15 a 1,70)	<0,001
≥3 crianças	64	39,8	97	60,2			
Número de pessoas compartilhando o cômodo							
≤2 pessoas	571	56,4	442	43,6	1,37	(1,15 a 1,63)	<0,001
≥3 pessoas	81	41,1	116	58,9			
Renda familiar mensal líquida (em R\$)							
>1300,00	319	58,1	230	41,9	1,21	(1,09 a 1,35)	0,001
≤1300,00	285	47,9	310	52,1			
Tipo de plano de saúde							
Plano privado	266	62,3	161	37,7	1,27	(1,15 a 1,41)	<0,001
SUS	388	48,9	405	51,1			
Frequentou creche?							
Sim	42	60,9	27	39,1	1,15	(0,94 a 1,40)	0,203
Não	618	53,0	548	47,0			

* O total nem sempre soma 1.237 por que há respostas ausentes, o que representa menos de 8% do total.

Na análise multivariada foram incluídas 1113 das 1.237 crianças (90,0%); após o ajuste, a RP continuou significativa para as seguintes variáveis: ≤2 pessoas compartilhando o cômodo e ter plano de saúde privado (Tabela 8).

Tabela 8 - Variáveis associadas à cobertura vacinal da PCV10 em crianças seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

Variáveis	RP ajustada	IC95%	p
Ter plano de saúde privado	1,22	(1,04 a 1,43)	0,013
≤2 pessoas compartilhando o cômodo	1,18	(1,02 a 1,37)	0,024
Renda familiar mensal líquida R\$ >1300	1,11	(0,96 a 1,27)	0,167
≤2 crianças no domicílio	1,13	(0,94 a 1,36)	0,192
≤4 pessoas habitando o domicílio	1,10	(0,94 a 1,28)	0,232
Escolaridade materna (ensino médio ou superior)	1,06	(0,92 a 1,22)	0,431

5.4 ADESÃO AOS ESQUEMAS VACINAIS

No presente estudo, foram identificadas 205 crianças que receberam todas as doses da PCV10 sem atraso, o que corresponde a uma adesão ao esquema recomendado de 16,6%; nenhuma criança recebeu doses inválidas (Tabela 9). A adesão variou significativamente entre os grupos etários (χ^2 79,3; $p < 0,001$): a adesão foi de 18,8% para crianças ≤ 6 meses de idade, 6,0% para crianças entre 7-11 meses de idade, e 35,6% para crianças de 12-15 meses de idade (Tabela 9).

Tabela 9 - Situação vacinal em relação à adesão às doses da PCV10, seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

Situação vacinal	Faixa etária na introdução da vacina						Total (n=1.237)	
	≤ 6 meses (n=644)		7-11 meses (n=430)		12-15 meses (n=163)		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Recebeu a 1ª dose até 14 de julho de 2010* ^f	367	57,0	75	17,4	58	35,6	500	40,4
Recebeu a 2ª dose entre ≤ 2 meses e ≥ 24 dias	340	52,8	84	19,5	-	-	424	39,5 [†]
Recebeu a 3ª dose entre ≤ 2 meses e ≥ 24 dias	190	29,5	-	-	-	-	190	29,5 [‡]
Recebeu doses inválidas	0	-	0	-	0	-	0	-
Recebeu uma ou mais doses com atraso	504	78,3	350	81,4	86	52,8	940	76,0
Adesão [∞]	121	18,8	26	6,0	58	35,6	205	16,6
IC95% para adesão	(15,8-21,9%)		(4,0-8,5%)		(28,5-43,3%)		(14,5-18,7%)	

* Isto é, 30 dias depois da introdução da vacina no calendário básico.

^f Para 207 crianças, o prazo para a 1ª dose da PCV10 foi dois meses de idade + 30 dias porque, em 14 de julho de 2010, ainda não tinham chegado a essa idade.

[†] a 2ª dose estava recomendada para 1.074 das 1.237 crianças (faixa etária de 7-11 meses e ≤ 6 meses na introdução da vacina), e a porcentagem foi calculada de acordo.

[‡] a 3ª dose estava recomendada para 644 das 1.237 crianças (faixa etária ≤ 6 meses na introdução da vacina), e a porcentagem foi calculada de acordo.

[∞] crianças que receberam todas as doses válidas, em número preconizado para a respectiva faixa etária, no intervalo recomendado pelo PNI.

Quanto ao tempo médio de atraso, este variou de 19,8 dias para a 3ª dose até 45,3 dias para a 1ª dose, como mostra a Tabela 10.

Tabela 10 - Dias de atraso observado em crianças para cada dose da PCV10 seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

Dose	Quantas crianças...			Quantos dias de atraso		
	...tinham indicação da dose	...foram vacinadas	...foram vacinadas com atraso*	Média (\pm DP)	Mediana	IIQ
1ª	1.237	1.145	645	47,0 (\pm 41,0)	31	53
2ª	1.074 [∞]	713	289	27,0 (\pm 35,5)	17	27
3ª	644 ^Δ	348	158	19,8 (\pm 19,3)	12,5	22

* Exclui as crianças que receberam a vacina em dia e as não vacinadas.

[∞] Exclui as crianças que tinham indicação de apenas uma dose (faixa etária de 12-15 meses).

^Δ Inclui apenas as crianças que tinham indicação da terceira dose (faixa etária de ≤ 6 meses).

Legenda

DP: desvio padrão

IIQ: Intervalo interquartil

Receber uma dose no momento recomendado tem impacto positivo sobre as demais doses. Quem aderiu à 1ª dose teve 3,87 mais chances de aderir à 2ª dose (Tabela 11) e 4,10 mais chances de aderir à 3ª dose (Tabela 12); quem aderiu à 2ª dose teve 6,16 mais chances de aderir à 3ª dose (Tabela 13).

Tabela 11 - Associação entre adesão na 1ª e 2ª dose da PCV10 seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

		2ª dose		OR (IC 95%)	p
		Adesão	Atraso ou não vacinado		
1ª dose	Adesão	257	185	3,87 (2,99 a 5,01)	<0,001
	Atraso ou não vacinado	167	465	1	

Tabela 12 - Associação entre adesão na 1ª e 3ª dose da PCV10 seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

		3ª dose		OR (IC 95%)	p
		Adesão	Atraso ou não vacinado		
1ª dose	Adesão	150	217	4,10 (2,76 a 6,08)	<0,001
	Atraso ou não vacinado	40	237	1	

Tabela 13 - Associação entre adesão na 2ª e 3ª dose da PCV10 seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

		3ª dose		OR (IC 95%)	p
		Adesão	Atraso ou não vacinado		
2ª dose	Adesão	154	186	6,16 (4,10 a 9,27)	<0,001
	Atraso ou não vacinado	36	268	1	

Na análise univariada, apenas três variáveis (sexo, número de pessoas no domicílio e ter frequentado creche) não mostraram associação com a adesão aos esquemas vacinais (Tabela 14).

Tabela 14 - Potenciais variáveis associadas à adesão aos esquemas vacinais da PCV10, seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

Variáveis	Adesão aos esquemas vacinais*				RP	IC95%	p
	Adesão		Atraso ou não vacinado				
	n	%	N	%			
Sexo							
Masculino	109	16,8	539	83,2	1,04	(0,77 a 1,40)	0,805
Feminino	96	16,3	493	83,7			
Escolaridade materna							
Ensino médio ou superior	159	18,3	710	81,7	1,50	(1,10 a 2,04)	0,009
Até ensino fundamental	44	12,2	316	87,8			
Pessoas habitando o domicílio							
≤4 pessoas	138	17,2	665	82,8	1,11	(0,85 a 1,45)	0,450
≥5 pessoas	67	15,5	365	84,5			
Crianças no domicílio							
≤2 crianças	191	17,8	883	82,2	2,05	(1,22 a 3,43)	0,004
≥3 crianças	14	8,7	147	91,3			
Pessoas compartilhando o cômodo							
≤2 pessoas	181	17,9	832	82,1	1,60	(1,06 a 2,42)	0,021
≥3 pessoas	22	11,2	175	88,8			
Renda familiar mensal (em R\$)							
>1300,00	104	18,9	445	81,1	1,34	(1,03 a 1,75)	0,028
≤1300,00	84	14,1	511	85,9			
Tipo de plano de saúde							
Plano privado	97	22,7	330	77,3	1,60	(1,06 a 2,42)	<0,001
SUS	106	13,4	687	86,6			
Frequentou creche?							
Sim	13	18,8	56	81,2	1,14	(0,69 a 1,90)	0,607
Não	192	16,5	974	83,5			

* O total nem sempre soma 1.237 por que há respostas ausentes, o que representa menos de 8% do total.

Na análise multivariada foram incluídas 1113 crianças (90,0%); ter plano de saúde privado permaneceu significativamente associado à adesão ao esquema (Tabela 15).

Tabela 15 - Variáveis associadas à adesão aos esquemas vacinais da PCV10 em crianças seis a oito meses após sua introdução. Goiânia, dez/2010 a fev/2011.

Variáveis	RP ajustada	IC95%	p
Ter plano de saúde privado	1,08	(1,01 a 1,15)	0,019
≤2 crianças no domicílio	1,06	(0,99 a 1,13)	0,080
≤2 pessoas compartilhando o cômodo	1,05	(0,99 a 1,12)	0,095
Renda familiar mensal líquida R\$ >1300	1,03	(0,97 a 1,09)	0,341
Escolaridade materna (ensino médio ou superior)	1,01	(0,96 a 1,07)	0,695

6 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que, nos primeiros oito meses da introdução da PCV10 no calendário de vacinação brasileiro, 53,4% das crianças com idade até 18 meses receberam todas as doses recomendadas. Esse resultado poderia, inicialmente, indicar uma baixa cobertura vacinal. No entanto, considerando que a CV da vacina pneumocócica era de 7,2 em 2007, quando ainda disponível apenas nos CRIES ou em serviços privados em Goiânia (MORAES, LUNA, BARBOSA *et al.*, 2007), a introdução da PCV10 gratuitamente nos serviços de saúde implicou em um aumento na cobertura de pelo menos sete vezes em apenas oito meses. Poucos estudos avaliam a cobertura vacinal no *start* da vacina. Nos Estados Unidos, a Pesquisa Nacional de Imunização avaliou a cobertura de ≥ 3 doses da PCV7 entre crianças de 7 meses de idade no terceiro trimestre após a sua introdução no calendário básico. A cobertura observada foi de 28,3% (SMITH, NUORTI, SINGLETON *et al.*, 2007), muito inferior à cobertura de 54,1% foi observado para as crianças com o mesmo esquema vacinal (≤ 6 meses) em Goiânia.

Disponibilizar uma vacina gratuitamente para a população não significa que a família da criança vá procura-la no serviço de saúde de imediato, como mostraram as medianas de dias para a primeira dose observados na análise da curva Kaplan-Meier: 49 dias para todas as crianças, variando entre 36 a 61 dias entre os grupos etários. Isto poderia estar relacionado ao fato de, à época do estudo, a vacina ter sido introduzida recentemente e, portanto, não ser amplamente conhecida na população. Por outro lado, a divulgação da PCV10 teve início em janeiro de 2010 (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS, 2010b). A demora em procurar os serviços de saúde foi percebida pela secretaria estadual de saúde, que lançou uma nova convocatória dois meses depois da introdução da vacina, deixando claro que a intenção era vacinar o mais precocemente possível (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS, 2010d).

Esta demora em procurar o serviço de saúde teve reflexos na adesão, que foi muito menor (16,6%) do que a cobertura vacinal (53,4%). Outros estudos mostram que a cobertura vacinal *per si* pode ocultar déficits na adesão, em países dos mais variados níveis socioeconômicos (LUMAN, SHAW E STOKLEY, 2008; BRAECKMAN, THEETEN, LERNOUT *et al.*, 2014; GRAM, SOREMEKUN, TEN ASBROEK *et al.*, 2014). O atraso (tanto em iniciar quanto em completar o esquema vacinal) foi a situação mais comum entre as crianças não aderentes no presente estudo; um número pequeno de crianças não vacinadas

foi identificado e nenhuma criança recebeu doses inválidas. O atraso foi maior na 1ª dose (mediana de 47 dias), em comparação com a 2ª (27 dias) e a 3ª dose (19 dias). Como consequência, 695 doses da PCV10 poderiam e não foram administradas no período entre a introdução da vacina e a coleta de dados (-23,5%). Visto que a vacina estava disponível gratuitamente, o atraso observado significa que estas crianças ficaram desprotegidas por mais tempo do que o necessário (JOYCE, 2007) em uma idade em que o risco para doenças pneumocócicas é o mais alto (O'BRIEN, WOLFSON, WATT *et al.*, 2009). Neste contexto, os resultados do presente estudo sugerem que incluir indicadores de adesão nas avaliações de desempenho pode muito útil para o Programa Nacional de Imunização.

Ao avaliar a adesão e a cobertura vacinal da PCV10, ainda durante o primeiro ano de sua introdução na imunização de rotina, o presente estudo fornece subsídios para melhorar o desempenho do PNI e adiciona a outras pesquisas sobre o tema que vem sendo realizadas em Goiânia há mais de uma década. Um dos resultados de interesse para o PNI é o tempo entre a disponibilização no calendário básico e a procura pela vacina nas salas de vacinação, de 50 dias aproximadamente. Esta informação pode ser utilizada pelo PNI na introdução de outras vacinas no futuro.

O presente estudo adiciona ao corpo de evidências já disponíveis por avaliar a cobertura vacinal e adesão ao esquema da PCV10 ainda no primeiro ano de sua introdução no cenário brasileiro, que é tradicionalmente reconhecido por altas taxas de cobertura vacinal (BARATA, RIBEIRO, MORAES *et al.*, 2012), maior incidência da doença pneumocócica no segundo semestre de vida (ANDRADE, OLIVEIRA, VIEIRA *et al.*, 2012) e onde há considerável prevalência de portadores de pneumococo na nasofaringe (ANDRADE, FRANCO, LAMARO-CARDOSO *et al.*, 2010; FRANCO, ANDRADE, ANDRADE *et al.*, 2010).

O PNI decidiu adotar, na introdução da vacina, três esquemas vacinas para três faixas etárias diferentes. Esta decisão envolve custos e logísticas presumivelmente mais complexos do que a vacinação de uma única faixa etária. Observar que a cobertura vacinal e a adesão ao esquema foram completamente distintos entre estes três grupos etários foi um dos achados mais expressivo do presente estudo. O grupo etário de 12-15 meses (ou seja, aquele que recebeu a dose única) teve a melhor CV e foi o único grupo com diferença percentual positiva entre o número de doses esperadas e administradas. Isto se deve ao fato de algumas crianças

do grupo etário de 12-15 meses terem iniciado o esquema antes da introdução da vacina no calendário vacinal, o que lhes permitiu receber até quatro doses da PCV10.

O esquema vacinal de duas doses, administrada para crianças entre 7 e 11 meses de idade, foi aquela com o pior desempenho no estudo, tanto na cobertura quanto na adesão: diferença percentual mais negativa entre doses esperadas e administradas (-34,3%), e maior mediana de dias para a primeira dose (61 dias), o que resultou em um efeito cascata sobre os outros parâmetros observados: menor cobertura (39,3%) e adesão ao esquema (6,0%). Isto é motivo de preocupação visto que o segundo semestre de vida é o período onde o risco de adquirir doenças pneumocócicas é o maior (RUSSELL, SANDERSON, TEMPLE *et al.*, 2011; THÖRN, MINAMISAVA, NOUER *et al.*, 2011; ANDRADE, OLIVEIRA, VIEIRA *et al.*, 2012; BENAVIDES, OVALLE, SALVADOR *et al.*, 2012).

A organização da atenção à saúde da criança no Brasil pode explicar nossos achados. Nos dois primeiros anos de vida, o calendário básico agrega as doses das vacinas em torno do nascimento, 1, 2, 4, 6, 9, 12 e 15 meses de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Da mesma forma, o "Calendário Mínimo de Consultas para a Assistência à Criança", recomenda visitas aos serviços de saúde aos 1, 2, 4, 6, 9 e 12 meses de idade (BRASIL, 2002, p. 28). Assim, o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento das crianças entre 7-11 meses fica reduzido a uma consulta, no qual o cartão de vacina da criança poderia ser revisado e atrasos na imunização poderiam ser prontamente identificados, situação agravada pelo fato de nem todos os pais trazerem as crianças regularmente às consultas de acompanhamento (VITOLLO, GAMA E CAMPAGNOLO, 2010). Considerando tal contexto, deve-se direcionar estratégias específicas para garantir que a criança chegue ao segundo semestre de vida já imunizada contra o pneumococo, e para aumentar a cobertura vacinal e adesão aos esquemas vacinais recomendados nesse grupo etário.

A organização da atenção à saúde da criança também poderia explicar por que metade das crianças com até seis meses de idade (esquema vacinal de 3 doses) receberam a primeira dose da PCV10 em menos de 40 dias; para este grupo etário, as consultas de puericultura (tanto para acompanhamento do crescimento quanto para a vacinação) ocorrem a cada dois meses (BRASIL, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

No entanto, a organização da atenção à saúde pediátrica é apenas um de vários fatores que podem, sabidamente, influenciar a adesão e a cobertura vacinal. Outros fatores também devem ser considerados, e podem ser agrupados segundo o modelo de Andersen (1995) em

características predisponentes (socioeconômicas), recursos capacitantes (como a disponibilidade da vacina na rede) e em aspectos relacionados à necessidade (como a percepção da família sobre a importância da vacina). No presente estudo, uma característica predisponente da família – ter plano de saúde privado – esteve associado tanto à cobertura vacinal (crianças que completaram o esquema) quanto à adesão (crianças que receberam todas as doses no tempo recomendado).

O resultado pode parecer contraditório – ter plano de saúde privado tem impacto sobre a utilização de uma vacina que está disponível gratuitamente exclusivamente na rede pública. No entanto, é preciso considerar o funcionamento do sistema de saúde no país. Em primeiro lugar, o SUS é o financiador quase absoluto das vacinações; apenas uma pequena fração das vacinas é financiada pela rede privada (PORTO, SANTOS E UGÁ, 2006). Por outro lado, os possuidores de planos de saúde privados procuram mais os serviços de saúde quando comparados com os que não têm planos de saúde; não só, mas tendem a procurar mais as clínicas e serviços ambulatoriais (onde se dá a vacinação) do que os serviços de emergência (PESSOTO, HEIMANN, BOARETTO *et al.*, 2007). Em outras palavras, os achados do presente apontam para a possibilidade de que as famílias com acesso ao plano de saúde privado utilizam o SUS para vacinar seus filhos, deixando para realizar no serviço privado as vacinas não disponíveis gratuitamente ou quando há uma falta temporária de vacina na rede; eles também vacinam com maior regularidade. Assim, ter plano de saúde privado fala mais sobre regularidade na procura aos serviços de saúde do que sobre acesso propriamente dito. No entanto, esta hipótese necessita de outros estudos para confirmação.

Algumas questões específicas relacionadas ao fato de o estudo ser um recorte de outra pesquisa (não desenhada, necessariamente, para a avaliação de cobertura) tiveram que ser enfrentadas. Uma delas diz respeito à escolha da faixa etária no recrutamento, que foi realizada para dois grupos etários, quando havia três esquemas recomendados. Esta escolha teve mais consequência sobre o grupo etário de 12-15 meses na introdução da vacina. Seis meses depois da introdução, a fim de incluir todas as crianças desta faixa etária, deveriam ter sido recrutadas crianças de 18-21 meses, e não apenas até os 18 meses. Isto explica o número menor de participantes deste grupo etário em relação aos demais grupos. No entanto, o tamanho da amostra obtido para o estudo principal é pelo menos duas vezes maior do que o tamanho da amostra necessário para o estudo de cobertura vacinal e, portanto, é pouco

provável que esta limitação no recrutamento das crianças comprometa a validade interna dos nossos achados.

O presente estudo também apresenta algumas limitações. Variáveis que sabidamente estão relacionadas à vacinação inadequada não foram analisadas por não terem sido coletadas para o estudo principal, tais como acesso ao serviço de saúde; crenças dos pais; desconhecimento sobre a vacina; falsas contraindicações, receios dos pais em relação aos efeitos adversos; ausência dos aprazamentos adequados, entre outras (RITVO, WILSON, WILLMS *et al.*, 2005; SCHEURER, CAWLEY, BROWN *et al.*, 2006; HAMID, GUAY E LEMAIRE, 2010; MICHELLE WOMACK, 2010; RAINEY, WATKINS, RYMAN *et al.*, 2011; ABUD E GAÍVA, 2014). Outra limitação diz respeito à generalização dos resultados. O Brasil é uma nação muito heterogênea, com níveis de desenvolvimento muito distintos entre municípios (PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO E INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2013). O desempenho do Programa Nacional de Imunizações reflete esta realidade; em anos recentes, a cobertura vacinal não vem sendo homogênea (DOMINGUES E TEIXEIRA, 2013). Portanto, é pouco provável que a cobertura vacinal e a adesão ao esquema observados no presente estudo sejam os mesmos em outros locais do país.

Por fim, devido ao curto espaço de tempo decorrido entre a entrada da PCV10 e a condução deste inquérito, não foi possível avaliar a dose de reforço, o que inviabilizou a comparação da cobertura vacinal e a adesão em relação aos esquemas 3p+0 e 3p+1. Esta informação poderia ser de grande utilidade para o Programa Nacional de Imunização do ponto de logística e custo, visto que a utilização de diferentes séries vacinais tem diversas implicações, especialmente no impacto da vacinação. Por exemplo, efeitos semelhantes sobre o estado de portador têm sido observados quando se compara a série 3p+0 e a série 2p+1, em relação à série 3p+1; o que não se observa em relação ao efeito de rebanho e em relação à prevenção da pneumonia, que são mais expressivos na utilização da série 3p+1 (FLEMING-DUTRA, CONKLIN, LOO *et al.*, 2014; LOO, CONKLIN, FLEMING-DUTRA, DELORIA KNOLL *et al.*, 2014; LOO, CONKLIN, FLEMING-DUTRA, KNOLL *et al.*, 2014).

Políticas de saúde devem ser implantadas para incentivar a adesão ao esquema e ampliar oportunidades para a vacinação em diferentes cenários quando da introdução de novas vacinas, tais como garantir o aprazamento correto na carteira de vacina (ABUD E

GAÍVA, 2014); estender o horário de expediente em salas de vacina, quando possível, além do horário comercial (MIRANDA E NASCIMENTO-CARVALHO, 2007), fornecer aos pais informações claras sobre a vacina, os diversos esquemas vacinais, seus riscos e benefícios (MICHELLE WOMACK, 2010) sempre que houver a oportunidade. Do mesmo modo, o acesso à PCV10 deve ser o mais facilitado possível. Como relata Diekema (2012), para ampliar a cobertura vacinal, é necessário antes eliminar qualquer barreira socioeconômica e os “desincentivos” à vacinação. Uma possibilidade é verificar o cartão de vacina em qualquer visita ao serviço de saúde, inclusive durante atendimentos de emergência, a fim de atualizar o cartão vacinal ainda durante o atendimento, em instituições hospitalares onde há salas de vacina, quando o motivo da procura não contraindicar a vacinação, sem que a criança precise ser referenciada para outro lugar (PARVE, 2004; COMMITTEE ON PRACTICE AND AMBULATORY MEDICINE AND COUNCIL ON COMMUNITY PEDIATRICS, 2010; LEASK, 2011). Essas recomendações, aplicáveis a qualquer imunobiológico, são especialmente importantes durante o período de introdução de uma vacina no calendário básico – como a PCV10 – em situações em que a vacina ainda não é amplamente conhecida pela população.

Os resultados deste estudo também sugerem que, durante o período de introdução, uma vacina tem esquemas diferentes para diferentes faixas etárias, cada faixa etária deve ser avaliada individualmente, a fim de estimar adequadamente as lacunas na cobertura vacinal e na adesão. Decorridos quatro anos da introdução da PCV10 no Brasil, recomenda-se que novos estudos sejam conduzidos para avaliar a cobertura vacinal e a adesão ao esquema da PCV10 uma vez encerrado o período de transição, quando a vacina é parte da rotina e apenas uma coorte de crianças não está vacinada.

Em resumo, a cobertura vacinal da PCV10 alcançou porcentagens expressivas logo após sua introdução no Brasil, mas este resultado não se refletiu na adesão aos esquemas vacinais, criando oportunidades para melhoria. As iniciativas públicas devem focar a imunização de crianças contra o pneumococo na menor idade possível, considerando a carga destas doenças na morbidade e mortalidade na infância. Atenção especial deve ser direcionada às crianças no segundo semestre de vida, onde o risco para doenças pneumocócicas é maior e tanto a cobertura quanto a adesão foram menores.

7 CONCLUSÕES

- Expressivo percentual de cobertura vacinal com esquema completo (54,6%) foi alcançado logo no primeiro ano da introdução da PCV10 no calendário básico, no entanto, ainda muito aquém da meta de 95% estabelecida pelo PNI.
- A adesão se mostrou como importante lacuna no Programa de Imunização: apenas 16,6% foram aderentes aos esquemas vacinais. O atraso foi a situação mais comum entre as crianças não aderentes; como consequência, 695 doses de vacina poderiam e não foram administradas. Além da disponibilização gratuita da vacina, estratégias para atrair a família aos serviços de saúde o mais precocemente possível também são necessárias durante a introdução de uma nova vacina.
- Entre a disponibilização da vacina gratuitamente e a procura pela vacina nas salas de vacinação houve um tempo de aproximadamente 50 dias (mediana).
- Tanto a cobertura vacinal quanto a adesão aos esquemas foi menor em crianças na faixa etária de 7-11 meses de idade quando comparadas às crianças ≤6 meses e de 12-15 meses de idade e, para estas, estratégias específicas são necessárias.
- Ter plano de saúde privado mostrou-se como fator associado à maior prevalência de cobertura vacinal e de adesão aos esquemas recomendados.
- No estado da arte, decorridos quatro anos da introdução da PCV10 no Brasil, recomenda-se que novos estudos sejam conduzidos para avaliar a cobertura vacinal e a adesão ao esquema da PCV10 uma vez encerrado o período de transição, quando a vacina é parte da rotina e apenas uma coorte de crianças não está vacinada.
- A inclusão de indicadores de adesão na avaliação de desempenho do PNI poderia ser muito útil para o programa, bem como a implantação de um sistema de lembretes de vacinação para a família que fosse além do aprazamento na carteirinha.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABUD, S. M.; GAÍVA, M. A. M. Análise do preenchimento dos dados de imunização da caderneta de saúde da criança. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 16, n. 1, p. 61-67, Jan/Mar, 2014. Disponível em: <<http://h200137217135.ufg.br/index.php/fen/article/view/24254>>. Acesso em: 11 jun. 2014.
- ANDERSEN, R. M. Revisiting the behavioral model and access to medical care: does it matter? **Journal of Health & Social Behavior**, v. 36, n. 1, p. 1-10, Mar., 1995. Disponível em: <http://globalhealth.stanford.edu/resources/Revisiting_Behavioral_Model_and_Access.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2012.
- ANDERSON, R.; FELDMAN, C. Key virulence factors of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: roles in host defence and immunisation. **Southern African Journal of Epidemiology and Infection**, v. 26, n. 1, p. 6-12, Apr., 2011. Disponível em: <<http://www.sajei.co.za/index.php/SAJEI/article/viewFile/249/382>>. Acesso em: 04 jan. 2014.
- ANDRADE, A. L.; FRANCO, C. M.; LAMARO-CARDOSO, J.; ANDRE, M. C. et al. Non-typeable *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates genetically similar to invasive and carriage isolates expressing capsular type 14 in Brazilian infants. **Journal of Infection**, v. 61, n. 4, p. 314-322, Oct., 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016344531000188X>>. Acesso em: 19 nov. 2012.
- ANDRADE, A. L.; MINAMISAVA, R.; AFONSO, E. T.; BIERRENBACH, A. L. et al. Evidências preliminares de impacto da vacina Influenza A (H1N1) e anti-pneumocócica conjugada (PCV-10) nas internações por pneumonia nos hospitais da rede do SUS – Brasil, no período de 2005 a 2010. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE (Ed.). **Saúde Brasil 2010: Uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde**. 1ª ed. Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde, MS, 2010. cap 15, p. 312-333. ISBN 9788533418516.
- ANDRADE, A. L.; OLIVEIRA, R.; VIEIRA, M. A.; MINAMISAVA, R. 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. 1901-1909, Feb., 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11019359>>. Acesso em: 19 nov. 2012.
- ANDRADE, A. L.; SILVA, S. A.; MARTELLI, C. M. T.; OLIVEIRA, R. M. et al. Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 2, p. 411-421, Mar.-Apr., 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v20n2/08.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2012.
- ANDRADE, A. L.; TERNES, Y.; VIEIRA, M. A.; SGAMBATTI, S. et al. **Early impact of 10-valent conjugate-pneumococcal vaccine on community-acquired-pneumonia**

and pneumococcal carriage after vaccination in Brazil: a cross-sectional population-based study. In: 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Cataratas de Foz do Iguaçu: 11 a 14 de Março de 2012. Disponível em: <http://isppd.ekonnect.co/ISPPD_297/poster_22251/program.aspx>. Acesso em: 19 nov. 2012.

ANDRADE, A. L.; TERNES, Y. M.; VIEIRA, M. A.; MOREIRA, W. G. 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. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098128>>. Acesso em: 17 set. 2014.

ANDRADE, A. L.; TOSCANO, C. M.; MINAMISAVA, R.; COSTA, P. S. et al. Pneumococcal disease manifestation in children before and after vaccination: what's new? **Vaccine**, v. 29, n. Suppl. 3, p. C2-14, Sept., 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1100990X>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

ANDRADE, S. S. Pneumonia mortality in children aged 4 years and younger. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 6, p. 551; author reply 552, Nov.-Dec., 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2159>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

ARGUEDAS, A.; ABDELNOUR, A.; SOLEY, C.; JIMENEZ, E. et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. **Vaccine**, v. 30, n. 13, p. 2342-2348, Mar., 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12000850>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

AZEVEDO, L. C. P.; TOSCANO, C. M.; BIERRENBACH, A. L. Bacterial Meningitis in Brazil: Baseline Epidemiologic Assessment of the Decade Prior to the Introduction of Pneumococcal and Meningococcal Vaccines. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. e64524, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064524>>. Acesso em: 05 nov. 2014.

BALLALAI, I.; MIGOWSKI, E.; KFOURI, R.; BRANDILEONE, M. C. C. et al. Doença Pneumocócica Invasiva (DPI): Importância e impacto na saúde. **Informativo da Sociedade Brasileira de Imunizações**, v. II, n. 12, p. 1-12, Abr., 2008. Disponível em: <http://www.sbim.org.br/sbim_info_doenca_pneumococica.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2012.

BARATA, R. B.; MORAES, J. C.; ANTONIO, P. R. A.; DOMINGUEZ, M. Inquérito de cobertura vacinal: avaliação empírica da técnica de amostragem por conglomerados proposta pela Organização Mundial da Saúde. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 17, n. 3, p. 184-190, Mar., 2005. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v17n3/a06v17n3.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

BARATA, R. B.; RIBEIRO, M. C. S. A.; MORAES, J. C.; FLANNERY, B. Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: results of an immunisation coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007-2008. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 66, n. 10, p. 934-941, Oct., 2012. Disponível em:

<<http://jech.bmj.com/content/early/2012/01/19/jech-2011-200341.full>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

BARROS, A.; HIRAKATA, V. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. **BMC Medical Research Methodology**, v. 3, n. 1, p. 1-13, Oct, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-3-21>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

BENAVIDES, J. A.; OVALLE, O. O.; SALVADOR, G. R.; GRAY, S. et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Bogotá, Colombia. **Vaccine**, v. 30, n. 40, p. 5886-5892, Ago, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1200446X>>. Acesso em: 25 jun. 2013.

BEREZIN, E. N. Vacinas pneumocócicas e pneumonias. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 1, p. 97-98, Jan/Feb, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572012000100016&nrm=iso>. Acesso em: 17 set. 2014.

BLACK, S.; SHINEFIELD, H.; BAXTER, R.; AUSTRIAN, R. et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern California Kaiser Permanente. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 23, n. 6, p. 485-489, Jun., 2004. Disponível em: <http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2004/06000/Postlicensure_Surveillance_for_Pneumococcal.1.aspx>. Acesso em: 19 nov. 2012.

BOGAERT, D.; DE GROOT, R.; HERMANS, P. W. M. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 144-154, Mar., 2004. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309904009387>>. Acesso em: 04 jan. 2014.

BRAECKMAN, T.; THEETEN, H.; LERNOUT, T.; HENS, N. et al. Rotavirus vaccination coverage and adherence to recommended age among infants in Flanders (Belgium) in 2012. **Euro surveillance**, v. 19, n. 20, May, 2014. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20806>>. Acesso em: 21 out. 2014.

BRANDILEONE, M. C. C.; ANDRADE, A. L.; DI FABIO, J. L.; GUERRA, M. L. et al. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 187, n. 8, p. 1206-1212, Apr., 2003. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/content/187/8/1206.long>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

BRANDILEONE, M. C. C.; CASAGRANDE, S. T.; GUERRA, M. L. L. S.; ZANELLA, R. C. et al. Increase in numbers of β -lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. **Journal of Medical Microbiology**, v. 55, n. 5, p. 567-574, May, 2006. Disponível em: <<http://jmm.sgmjournals.org/content/55/5/567.abstract>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

BRASIL. Calendário mínimo de consultas para a assistência à criança. In: COITINHO, D. C.; BRANT, J. D. A. C. e ALBUQUERQUE, Z. P. (Ed.). **Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. p. 28.

BRESLOW, N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal patterns of censorship. **Biometrika**, v. 57, n. 3, p. 579-594, Dec, 1970. Disponível em: <<http://biomet.oxfordjournals.org/content/57/3/579.abstract>>. Acesso em: 05 jul. 2014.

BUNDT, T. S.; HU, H. M. National examination of compliance predictors and the immunization status of children: precursor to a developmental model for health systems. **Military Medicine**, v. 169, n. 10, p. 795-803, Oct., 2004. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/amsus/zmm/2004/00000169/00000010/art00016>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

CALDERON, C. G.; MOORE, V. R.; PITTALUGA, P. E.; POTIN, S. M. Adherencia a las inmunizaciones en niños nacidos con menos de 1.500 gr de peso o antes de 32 semanas de gestación, en dos centros chilenos. **Revista chilena de infectología**, v. 28, n. 2, p. 166-73, Apr., 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.cl/pdf/rci/v28n2/art10.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

CAMERON, C.; PEBODY, R. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine to the UK childhood immunisation programme, and changes to the meningitis C and Hib schedules. **Euro surveillance**, v. 11, n. 3, p. E060302 4, 2006. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2913>>. Acesso em: 06 nov. 2014.

CARDOZO, D. M.; NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; ANDRADE, A. L.; SILVANY-NETO, A. M. et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. **Journal of Medical Microbiology**, v. 57, n. 2, p. 185-9, Feb., 2008. Disponível em: <<http://jmm.sgmjournals.org/content/57/2/185.long>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 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. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 54, n. 36, p. 893-897, Sept., 2005. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5436a1.htm>>. Acesso em: 05 jan. 2014.

_____. Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 55, n. 18, p. 511-515, May, 2006. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5518.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

_____. General Recommendations on Immunization. In: ATKINSON, W.; WOLFE, C. S. e HAMBORSKY, J. (Ed.). **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. 12^a. Washington DC: Public Health Foundation, 2011a. cap 2, p. 9-30.

_____. Pneumococcal Disease. In: ATKINSON, W.; WOLFE, C. S. e HAMBORSKY, J. (Ed.). **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases**. 12th. Washington DC: Public Health Foundation, 2011b. cap 16, p. 233-246.

CHAN, Y. H. Biostatistics 201: linear regression analysis. **Singapore medical journal**, v. 45, n. 2, p. 55-61, Feb, 2004. Disponível em: <<http://www.sma.org.sg/smj/4502/4502bs1.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2014.

CLARK, A.; SANDERSON, C. Timing of children's vaccinations in 45 low-income and middle-income countries: an analysis of survey data. **The Lancet**, v. 373, n. 9674, p. 1543-1549, May, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609603172>>. Acesso em: 17 abr. 2013.

COMMITTEE ON PRACTICE AND AMBULATORY MEDICINE AND COUNCIL ON COMMUNITY PEDIATRICS. Increasing Immunization Coverage. **Pediatrics**, v. 125, n. 6, p. 1295-1304, Jun., 2010. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/125/6/1295.abstract>>. Acesso em: 08 set. 2012.

COUTINHO, L. M. S.; SCAZUFCA, M.; MENEZES, P. R. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n. 6, p. 992-998, Dec, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102008000600003&nrm=iso>. Acesso em: 06 jul. 2014.

DE QUEIRÓS, L.; CASTRO, L.; FERREIRA, M. C.; GONÇALVES, G. Adesão às novas vacinas conjugadas. Vacina anti-meningocócica e anti-pneumocócica. **Acta Médica Portuguesa**, v. 17, n. 1, p. 49-53, Fev, 2004. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1754>>. Acesso em: 21 jun. 2014.

DICKO, A.; SANTARA, G.; MAHAMAR, A.; SIDIBE, Y. et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Malian children. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 9, n. 2, p. 382-388, Jan, 2013. Disponível em: <<http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines/article/22692/>>. Acesso em: 11 jun. 2014.

DIEKEMA, D. S. Improving childhood vaccination rates. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 5, p. 391-393, Feb., 2012. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1113008>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

DOMINGUES, C. M. A. S.; TEIXEIRA, A. M. D. S. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa

Nacional de Imunizações. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 1, p. 9-27, Jan.-Mar., 2013. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742013000100002&script=sci_arttext>. Acesso em: 18 out. 2013.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Synflorix: EPAR - Summary for the public**. London: European Medicines Agency: 4 p. 2011. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000973/WC500054347.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2013

FISMAN, D. N.; ABRUTYN, E.; SPAUDE, K. A.; KIM, A. et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 8, p. 1093-101, Apr., 2006. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/content/42/8/1093.long>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

FLEMING-DUTRA, K. E.; CONKLIN, L.; LOO, J. D.; KNOLL, M. D. et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type nasopharyngeal carriage. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, p. S152-S160, Jan, 2014. Disponível em: <http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2014/01002/Systematic_Review_of_the_Effect_of_Pneumococcal.6.aspx>. Acesso em: 05 jan. 2014.

FRANCO, C. M.; ANDRADE, A. L.; ANDRADE, J. G.; ALMEIDA E SILVA, S. et al. Survey of nonsusceptible nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates in children attending day-care centers in Brazil. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 29, n. 1, p. 77-79, Jan., 2010. Disponível em: <http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2010/01000/Survey_of_Nonsusceptible_Nasopharyngeal.24.aspx>. Acesso em: 19 nov. 2012.

FU, L. Y.; COWAN, N.; MCLAREN, R.; ENGSTROM, R. et al. Spatial accessibility to providers and vaccination compliance among children with medicaid. **Pediatrics**, v. 124, n. 6, p. 1579-86, Dec., 2009. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/124/6/1579.long>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

GIERISCH, J. M.; REITER, P. L.; RIMER, B. K.; BREWER, N. T. Standard definitions of adherence for infrequent yet repeated health behaviors. **American Journal of Health Behavior**, v. 34, n. 6, p. 669-679, Nov.-Dec., 2010. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/png/ajhb/2010/00000034/00000006/art00004?token=005a1f697a44b717eb81bec7e442f2067217a663b442e493e457a7a25687627502b333e3568263c2b7ce9340fb>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

GLAXOSMITHKLINE. **Pneumococcal conjugate vaccine (Non-Typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) protein D, diphtheria or tetanus toxoid conjugates) adsorbed**. Product Monograph. Mississauga, Ontario: 2013. 39 p.

GRAM, L.; SOREMEKUN, S.; TEN ASBROEK, A.; MANU, A. et al. Socio-economic determinants and inequities in coverage and timeliness of early childhood immunisation in rural Ghana. **Tropical Medicine & International Health**, v. 19, n. 7, p. 802-811, Jul, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12324>>. Acesso em: 21 out. 2014.

GUÉRIN, N. Assessing immunisation coverage: how and why? **Vaccine**, v. 16, n. Suppl. 1, p. S81-S83, Nov., 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X98003041>>. Acesso em: 30 ago. 2012.

GUERRA, F. A. Delays in immunization have potentially serious health consequences. **Pediatric Drugs**, v. 9, n. 3, p. 143-148, May-Jun., 2007. Disponível em: <http://adisonline.com/pediatrics/Fulltext/2007/09030/Delays_in_Immunization_Have_Potentially_Serious.2.aspx>. Acesso em: 19 nov. 2012.

HAMID, A.; GUAY, M.; LEMAIRE, J. Impact des injections multiples sur l'observance du calendrier de vaccination et opinions des parents en Montérégie. **The Canadian Journal of Public Health**, v. 101, n. 1, p. 20-4, Jan.-Feb., 2010. Disponível em: <<http://journal.cpha.ca/index.php/cjph/article/download/2179/2058>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

HANAGE, W. P.; HUANG, S. S.; LIPSITCH, M.; BISHOP, C. J. et al. Diversity and antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates in the post-heptavalent conjugate vaccine era. **Journal of Infectious Diseases**, v. 195, n. 3, p. 347-352, Feb., 2007. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/content/195/3/347.full.pdf+html>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

HARRINGTON, P. M.; WOODMAN, C.; SHANNON, W. F. Vaccine, yes; injection, no: maternal responses to the introduction of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine. **British Journal of General Practice**, v. 49, n. 448, p. 901-902, Nov., 1999. Disponível em: <<http://bjgp.org/content/49/448/901.abstract>>. Acesso em: 07 jan. 2014.

HIRAKATA, V. N. Estudos transversais e longitudinais com desfechos binários: qual a melhor medida de efeito a ser utilizada? **Clinical and Biomedical Research**, v. 29, n. 2, p. 174-176, 2009. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/9737>>. Acesso em: 11 jun. 2014.

HUANG, S. S.; HINRICHSEN, V. L.; STEVENSON, A. E.; RIFAS-SHIMAN, S. L. et al. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children. **Pediatrics**, v. 124, n. 1, p. e1-e11, Jul., 2009. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/124/1/e1.abstract>>. Acesso em: 25 jun. 2013.

HULL, B. P.; MAHAJAN, D.; DEY, A.; MENZIES, R. I. et al. Immunisation coverage annual report, 2008. **Communicable Diseases Intelligence**, v. 34, n. 3, p. 241-58, Sept., 2010. Disponível em: <[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-cdi3403-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi3403c.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-cdi3403-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi3403c.pdf)>. Acesso em: 08 set. 2012.

HUU, T.; TOAN, N.; TUAN, H.; VIET, H. et al. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: a randomised, controlled trial. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 95, Feb, 2013. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/95>>. Acesso em: 11 jun. 2014.

HVIID, A.; MELBYE, M. Impact of routine vaccination with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine. **Vaccine**, v. 22, n. 3-4, p. 378-82, Jan., 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X03005772>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

HYAMS, C.; CAMBERLEIN, E.; COHEN, J. M.; BAX, K. et al. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. **Infection and Immunity**, v. 78, n. 2, p. 704-715, Feb., 2010. Disponível em: <<http://iai.asm.org/content/78/2/704.abstract>>. Acesso em: 04 jan. 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Guia do Censo 2010**. Brasília: IBGE, 2010a. 39p.

_____. **Tabela 1378 - População residente, por situação do domicílio, sexo e idade**. IBGE. Brasília: IBGE 2010b. Disponível em <<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=t&c=1378>>. Acesso em 19 nov. 2012

JACKSON, L. A.; NEUZIL, K. M.; BAGGS, J.; DAVIS, R. L. et al. Compliance with the recommendations for 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in children less than 9 years of age receiving influenza vaccine for the first time: a vaccine safety datalink study. **Pediatrics**, v. 118, n. 5, p. 2032-2037, November 1, 2006, 2006. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/118/5/2032.abstract>>. Acesso em: 23 jun. 2014.

JACOBS, M. R. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and patterns of resistance. **The American Journal of Medicine**, v. 117, n. Suppl 3A, p. 3S-15S, Aug., 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1548276604000032>>. Acesso em: 04 jan. 2014.

JOYCE, C. Steps to success: getting children vaccinated on time. **Pediatric Nursing Journal**, v. 33, n. 6, p. 491-496, Nov.-Dec., 2007. Disponível em: <<http://www.pediatricnursing.net/issues/07novdec/abstr3.html>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

KADIOGLU, A.; WEISER, J. N.; PATON, J. C.; ANDREW, P. W. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. **Nature Review Microbiology**, v. 6, n. 4, p. 288-301, Apr., 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1871>>. Acesso em: 04 jan. 2014.

KALIES, H.; GROTE, V.; SCHMITT, H.-J.; VON KRIES, R. Immunisation status of children in Germany: temporal trends and regional differences. **European Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 1, p. 30-36, Sept., 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-005-1758-0>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

KALIN, M. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance. **Thorax**, v. 53, n. 3, p. 159-162, Mar., 1998. Disponível em: <<http://thorax.bmj.com/content/53/3/159.short>>. Acesso em: 04 jan. 2014.

KÄYHTY, H.; NURKKA, A.; SOININEN, A.; VÄKEVÄINEN, M. **The immunological basis for immunization series: Pneumococcal vaccines.** (Immunization, Vaccines and Biologicals). Geneva: World Health Organization, 2009. 60p. ISBN 9789241598217.

KISH, L. **Survey sampling.** (Wiley Classics Library - Book 60). J. Wiley, 1965. 664p. ISBN 9780471109495.

KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. Kaplan-Meier survival curves and the log-rank test. In: KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M (ed.). **Survival Analysis - A Self-Learning Text.** New York: Springer, 2012. cap 2, p. 55-96. ISBN 9781441966452.

KROGER, A. T.; SUMAYA, C. V.; PICKERING, L. K.; ATKINSON, W. L. General recommendations on immunization - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports**, v. 60, n. 2, p. 1-64, Jan, 2011. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>>. Acesso em: 21 jun. 2014.

LEASK, J. Target the fence-sitters. **Nature**, v. 473, n. 7348, p. 443-5, May, 2011. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v473/n7348/full/473443a.html>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

LOO, J. D.; CONKLIN, L.; FLEMING-DUTRA, K. E.; DELORIA KNOLL, M. et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. suppl, p. S140-S151, Jan, 2014. Disponível em: <http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2014/01002/Systematic_Review_of_the_Effect_of_Pneumococcal.5.aspx>. Acesso em: 05 jan. 2014.

LOO, J. D.; CONKLIN, L.; FLEMING-DUTRA, K. E.; KNOLL, M. D. et al. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. suppl, p. S161-S171, Jan, 2014. Disponível em: <http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2014/01002/Systematic_Review_of_the_Indirect_Effect_of.7.aspx>. Acesso em: 05 jan. 2014.

LUMAN, E. T.; SHAW, K. M.; STOKLEY, S. K. Compliance with vaccination recommendations for U.S. children. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 34, n. 6, p. 463-470, Jun., 2008. Disponível em: <[http://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797\(08\)00239-0/abstract](http://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797(08)00239-0/abstract)>. Acesso em: 19 nov. 2012.

MALGRAS, B.; PETIT, L.; BOUTIN, J. P. Acceptabilite des programmes de vaccination dans les pays en developpement: aspects socioculturels. **Médecine Tropicale**, v. 65, n. 5, p. 428-30, Sept., 2005. Disponível em: <http://www.revuedemedecinetroppicale.com/407-437_-_congres.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2012.

MELL, L. K.; OGREN, D. S.; DAVIS, R. L.; MULLOOLY, J. P. et al. Compliance with national immunization guidelines for children younger than 2 years, 1996-1999. **Pediatrics**, v. 115, n. 2, p. 461-467, Feb, 2005. Disponível em:

<<http://pediatrics.aappublications.org/content/115/2/461.abstract>>. Acesso em: 21 jun. 2014.

MICHELLE WOMACK, J. Safety and adherence: issues that hinder childhood vaccinations. **Journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 23, n. 1, p. 42-47, Jan., 2010. Disponível em: <http://journals.lww.com/jaapa/Fulltext/2010/01000/Safety_and_adherence__Issues_that_hinder_childhood.10.aspx>. Acesso em: 19 nov. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. 3ª ed. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 188p. ISBN 8533410956.

_____. **Menores de 1 ano - óbitos segundo Município de residência**. Brasília: MS/SVS/DASIS 2010a. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/inf10GO.def>>. Acesso em 19 nov. 2012.

_____. **Proposta para introdução da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) no calendário básico de vacinação da criança**. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA e COORDENAÇÃO-GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES. Brasília: Ministério da Saúde: 18 p. 2010b. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/intro_pneumococica10_val_04_02_10_ver_final.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2012

_____. **Calendário básico de vacinação da criança**. PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO. Brasília: Ministério da Saúde: 4 p. 2012. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21462>. Acesso em: 19 nov. 2012

MIRANDA, V. M.; NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. Assessing vaccination rates at an emergency room. **American Journal of Infection Control**, v. 35, n. 4, p. 286-287, May, 2007. Disponível em: <[http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(06\)01320-4/abstract](http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(06)01320-4/abstract)>. Acesso em: 19 nov. 2012.

MORAES, J. C.; ALMEIDA RIBEIRO, M. C. S.; SIMÕES, O.; CASTRO, P. C. et al. Qual é a cobertura vacinal real? **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 3, p. 147-153, Set., 2003. Disponível em: <<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v12n3/v12n3a05.pdf>>. Acesso em: 02 out. 2012.

MORAES, J. C.; LUNA, E. A.; BARBOSA, H.; GUIBU, I. A. et al. **Inquérito de cobertura vacinal nas áreas urbanas das capitais – Brasil**. Brasília: Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão, 2007. 640p.

MORAES, J. C. D.; BARATA, R. D. C. B.; RIBEIRO, M. C. D. S. D. A.; CASTRO, P. C. Cobertura vacinal no primeiro ano de vida em quatro cidades do Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 8, n. 5, p. 332-341, Nov., 2000.

Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/rpsp/v8n5/3626.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

NAIR, H.; SIMÕES, E. A. F.; RUDAN, I.; GESSNER, B. D. et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 381, n. 9875, p. 1380-1390, Apr, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612619011>>. Acesso em: 02 jan. 2014.

NAKAMURA, M. M.; TASSLIMI, A.; LIEU, T. A.; LEVINE, O. et al. Cost effectiveness of child pneumococcal conjugate vaccination in middle-income countries. **International Health**, v. 3, n. 4, p. 270-281, Dec., 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876341311000726>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

O'BRIEN, K. L.; WOLFSON, L. J.; WATT, J. P.; HENKLE, E. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. **The Lancet**, v. 374, n. 9693, p. 893-902, Sept., 2009. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61204-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61204-6/abstract)>. Acesso em: 19 nov. 2012.

OLIVEIRA, M. D. D. S.; PAGGOTO, V.; MATOS, M. A. D.; KOZLOWSKI, A. G. et al. Análise de fatores associados à não aceitação da vacina contra hepatite B em adolescentes escolares de baixa renda. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 5, p. 1247-1252, Sept/Oct, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232007000500022&nrm=iso>. Acesso em: 23 jun. 2014.

OPSTELTEN, W.; HAK, E.; VERHEIJ, T. J.; VAN ESSEN, G. A. Introducing a pneumococcal vaccine to an existing influenza immunization program: vaccination rates and predictors of noncompliance. **The American Journal of Medicine**, v. 111, n. 6, p. 474-9, Oct., 2001. Disponível em: <[http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(01\)00880-4/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(01)00880-4/abstract)>. Acesso em: 19 nov. 2012.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. The importance of ensuring high quality and accurate data in EPI programs. **EPI Newsletter**, v. XXV, n. 1, p. 2-4, Feb., 2003. Disponível em: <<http://www.paho.org/english/ad/fch/im/sne2501.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2012.

PARK, D. E.; JOHNSON, T. S.; NONYANE, B. A. S.; CHANDIR, S. et al. The differential impact of coadministered vaccines, geographic region, vaccine product and other covariates on pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. suppl, p. S130-S139, Jan, 2014. Disponível em: <http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2014/01002/The_Differential_Impact_of_Coadministered.4.aspx>. Acesso em: 05 jan. 2014.

PARVE, J. Remove vaccination barriers for children 12 to 24 months. **The Nurse Practitioner**, v. 29, n. 4, p. 35-38, Apr., 2004. Disponível em: <<http://journals.lww.com/tnpj/pages/articleviewer.aspx?year=2004&issue=04000&article=00006&type=abstract>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

PASCHAL, A. M.; MARYMAN, J.; OLER-MANSKE, J. How can immunization coverage in urban counties be improved? A pilot study of a Kansas county. **American Journal of Infection Control**, v. 37, n. 5, p. 423-5, Jun., 2009. Disponível em: <[http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(08\)00746-3/abstract](http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(08)00746-3/abstract)>. Acesso em: 19 nov. 2012.

PESSOTO, U. C.; HEIMANN, L. S.; BOARETTO, R. C.; CASTRO, I. E. D. N. et al. Desigualdades no acesso e utilização dos serviços de saúde na Região Metropolitana de São Paulo. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 2, p. 351-362, Mar/Apr, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232007000200011&nrm=iso>. Acesso em: 11 jun. 2014.

PETERSEN, M.; DEDDENS, J. A comparison of two methods for estimating prevalence ratios. **BMC Medical Research Methodology**, v. 8, n. 1, p. 1-9, Feb, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-8-9>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

PILISHVILI, T.; NOGGLE, B.; MOORE, M. R. Pneumococcal Disease. In: CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (Ed.). **Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases**. Atlanta: CDC, 2012. cap 11, p. 11.1-11.9.

PÍREZ, M. C.; ALGORTA, G.; CHAMORRO, F.; ROMERO, C. et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 7, p. 753-759, 2014. Disponível em: <http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2014/07000/Changes_in_Hospitalizations_for_Pneumonia_After.18.aspx>. Acesso em: 06 nov. 2014.

PORTO, S. M.; SANTOS, I. S.; UGÁ, M. A. D. A utilização de serviços de saúde por sistema de financiamento. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 11, n. 4, p. 895-910, Oct/Dec, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232006000400013&nrm=iso>. Acesso em: 11 jun. 2014.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Índice de desenvolvimento humano de Goiânia e Goiás**. Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil. Brasília: PNUD/IBGE 2013.

RAINEY, J. J.; WATKINS, M.; RYMAN, T. K.; SANDHU, P. et al. Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: Findings from a systematic review of the published literature, 1999–2009. **Vaccine**, v. 29, n. 46, p. 8215-8221, Oct, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11013661>>. Acesso em: 21 out. 2014.

REGEV-YOCHAY, G.; DAGAN, R.; RAZ, M.; CARMELI, Y. et al. Association between carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in children. **The**

Journal of the American Medical Association, v. 292, n. 6, p. 716-720, Aug., 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.6.716>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

RITVO, P.; WILSON, K.; WILLMS, D.; UPSHUR, R. et al. Vaccines in the public eye. **Nature Medicine**, v. 11, n. 4, p. S20-4, Apr., 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/nm/journal/v11/n4s/full/nm1220.html>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

ROCHA, R.; SAMPAIO, M. J.; PEREIRA, C. A.; LIBERAL, I. Factores associados ao não cumprimento do programa nacional de vacinação e das vacinas pneumocócica conjugada heptavalente e contra o rotavírus. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 45, n. 5, p. 195-200, Sept/Oct, 2010. Disponível em: <<http://www.spp.pt/APP/default.asp?IDE=24>>. Acesso em: 23 jun. 2014.

RODENBURG, G. D.; DE GREEFF, S. C.; JANSEN, A. G.; DE MELKER, H. E. et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. **Emerging infectious diseases**, v. 16, n. 5, p. 816-23, May, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409372>>. Acesso em: 06 nov. 2014.

RODRIGUES, F. E.; TATTO, R. B.; VAUCHINSKI, L.; LEÃES, L. M. et al. Mortalidade por pneumonia em crianças brasileiras até 4 anos de idade. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 2, p. 111-114, Mar/Apr, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572011000200005&nrm=iso>. Acesso em: 17 set. 2014.

ROSENBERG, M. Global child health: burden of disease, achievements, and future challenges. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 37, n. 9, p. 338-362, Oct., 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538544207000600>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

RÜCKINGER, S.; VAN DER LINDEN, M.; REINERT, R. R.; VON KRIES, R. et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. **Vaccine**, v. 27, n. 31, p. 4136-4141, Jun., 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09006112>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

RUDAN, I.; BOSCHI-PINTO, C.; BILOGLAV, Z.; MULHOLLAND, K. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 86, n. 5, p. 408-416, May, 2008. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/bwho/v86n5/18.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

RUSSELL, F.; SANDERSON, C.; TEMPLE, B.; MULHOLLAND, K. **Global review of the distribution of pneumococcal disease by age and region**. World Health Organization Geneva, p. 76 - Also presented at the 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Iguaçu Falls, Brazil, March 11-15th, 2012, poster 41, (Abstract book page 352). 2011

SARTORI, A. M. C.; DE SOÁREZ, P. C.; NOVAES, H. M. D. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 3, p. 210-217, March, 202, 2012. Disponível em:

<<http://jech.bmj.com/content/66/3/210.abstract>>. Acesso em: 04 jan. 2014.

SCHEURER, D. B.; CAWLEY, P. J.; BROWN, S. B.; HEFFNER, J. E. Overcoming barriers to pneumococcal vaccination in patients with pneumonia. **American Journal of Medical Quality**, v. 21, n. 1, p. 18-29, Jan.-Feb., 2006. Disponível em:

<<http://ajm.sagepub.com/content/21/1/18.long>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

SCHWARZ, N. G.; GYSELS, M.; PELL, C.; GABOR, J. et al. Reasons for non-adherence to vaccination at mother and child care clinics (MCCs) in Lambarene, Gabon. **Vaccine**, v. 27, n. 39, p. 5371-5, Aug., 2009. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09009566>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

Secretaria da Saúde do Estado de Goiás. **H1N1 - Seminário apresenta estratégias para vacinação**. Goiás: SES-GO 2010a. Disponível em

<<http://www.projetos.goias.gov.br/saude/index.php?idMateria=81393>>. Acesso em 03 jul. 2014

_____. **Imunização - Vacinas referentes aos calendários obrigatórios estão disponíveis**. Goiás: SES-GO 2010b. Disponível em

<<http://www.projetos.goias.gov.br/saude/index.php?idMateria=78446>>. Acesso em 03 jul. 2014

_____. **Nova vacina incluída no Calendário Básico de Vacinação da Criança**. Goiás: SES-GO 2010c. Disponível em

<<http://www.projetos.goias.gov.br/saude/index.php?idMateria=87322>>. Acesso em 03 jul. 2014

_____. **Vacina Pneumo - Imunização está abaixo do esperado em Goiás**. Goiás: SES-GO 2010d. Disponível em

<<http://www.projetos.goias.gov.br/saude/index.php?idMateria=87739>>. Acesso em 03 jul. 2014

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE GOIÂNIA. **Calendário básico de vacinação**. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO. Goiânia: SMS: 4 p. 2011.

SHARTS-HOPKO, N. C. Issues in pediatric immunization. **The American Journal of Maternal/Child Nursing**, v. 34, n. 2, p. 80-88, Mar.-Apr., 2009. Disponível em:

<<http://journals.lww.com/mcnjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2009&issue=03000&article=00004&type=abstract>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

SMITH, P. J.; NUORTI, J. P.; SINGLETON, J. A.; ZHAO, Z. et al. Effect of Vaccine Shortages on Timeliness of Pneumococcal Conjugate Vaccination: Results From the 2001–2005 National Immunization Survey. **Pediatrics**, v. 120, n. 5, p. e1165-e1173, Nov., 2007.

Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/120/5/e1165.abstract>>. Acesso em: 18 abr. 2013.

DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Calendário Vacinal**. Rio de Janeiro: SBP, 2014. p. 2.

SOLIS, Y.; BOLTE, L.; JOHNSON, J.; CERDA, J. et al. Adherencia a las inmunizaciones en niños con necesidades de cuidado médico especial. **Revista chilena de infectología**, v. 24, n. 6, p. 485-90, Dec., 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.cl/pdf/rci/v24n6/art09.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

TADESSE, H.; DERIBEW, A.; WOLDIE, M. Predictors of defaulting from completion of child immunization in south Ethiopia, May 2008: a case control study. **BMC Public Health**, v. 9, n. 1, p. 150, May, 2009. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/150>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

TEIXEIRA, A. M. S.; ROCHA, C. M. V. Vigilância das coberturas de vacinação: uma metodologia para detecção e intervenção em situações de risco. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 19, n. 3, p. 217-226, Jul.-Set., 2010. Disponível em: <<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v19n3/v19n3a04.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

THÖRN, L.; MINAMISAVA, R.; NOUER, S.; RIBEIRO, L. et al. Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 180, Jun., 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/180>>. Acesso em: 28 dez. 2012.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Approval Letter - February 17, 2000**. 99-0279 and 99-0724. FDA. Rockville 2000. Disponível em <<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm137057.htm>>. Acesso em 19 nov. 2012

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. Choosing the sample. In: **Monitoring progress towards the goals of the World Summit for children - A practical handbook for multiple-indicator surveys**. New York: United Nations Children's Fund, 1995. cap IV, p. 4.1-4.29.

VACCINE ASSESSMENT AND MONITORING TEAM. **Immunization coverage cluster survey - Reference Manual**. DEPARTMENT OF IMMUNIZATION VACCINES AND BIOLOGICALS. Série Immunization, Vaccines and Biologicals. Genebra: World Health Organization: 128 p. 2005. Disponível em: <<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/www767.pdf>>. Acesso em: 09 set. 2012

VESPA, G.; CONSTENLA, D. O.; PEPE, C.; SAFADI, M. A. et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 26, n. 6, p. 518-528, Dec., 2009. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v26n6/07.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

VITOLO, M. R.; GAMA, C. M.; CAMPAGNOLO, P. D. B. Frequency of public child care service use and associated factors. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 1, p. 80-84, Feb., 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572010000100014&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 09 set. 2013.

WEISER, J. N. The pneumococcus: why a commensal misbehaves. **Journal of Molecular Medicine**, v. 88, n. 2, p. 97-102, Fev., 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00109-009-0557-x>>. Acesso em: 04 jan. 2014.

WHITNEY, C. G.; GOLDBLATT, D.; O'BRIEN, K. L. Dosing schedules for pneumococcal conjugate vaccine: considerations for policy makers. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. suppl, p. S172-S181, Jan, 2014. Disponível em: <http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2014/01002/Dosing_Schedules_for_Pneumococcal_Conjugate.8.aspx>. Acesso em: 05 jan. 2014.

WHO EXPERTS COMMITTEE. Adolescents. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION (Ed.). **The use and interpretation of Anthropometry Physical Status: report of a WHO expert committee**. 1^a. Genebra: WHO, 1995. cap 6, p. 263-311. ISBN 9241208546.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. **Weekly epidemiological record**, v. 82, n. 12, p. 93-104, Mar., 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/wer/2007/wer8212.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

_____. **The Millennium Development Goals Report**. United Nation Organization. Genebra, 80 p. 2010

_____. ***Streptococcus pneumoniae (Pneumococcus)***. (webpage) Geneva, 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/nuvi/pneumococcus/en/>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

_____. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. **Weekly epidemiological record**, v. 87, n. 14, p. 129-144, Apr., 2012. Disponível em: <<http://www.who.int/wer/2012/wer8714/en/>>. Acesso em: 19 nov. 2012.

_____. **Summary of WHO Position Papers - Recommended Routine Immunizations for Children**. Provides detailed information for routine immunizations for children, including age at first dose and intervals. It reiterates recommendations on the primary series and booster doses. Geneva: WHO, 2014.

YILDIRIM, I.; STEVENSON, A.; HSU, K. K.; PELTON, S. I. Evolving picture of invasive pneumococcal disease in Massachusetts children: a comparison of disease in 2007-2009 with earlier periods. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n. 10, p. 1016-1021, Oct., 2012. Disponível em: <http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2012/10000/Evolving_Picture_of_Invasive_Pneumococcal_Disease.6.aspx>. Acesso em: 25 jun. 2013.

ANEXOS E APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
 Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
Dinâmica dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*: impacto indireto da vacinação com PHiD-CV (vacina pneumocócica conjugada 10-valente) no estado de portador em crianças do Brasil Central.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
 PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO**

Título do Estudo: Dinâmica dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*: impacto indireto da vacinação com PHiD-CV (vacina pneumocócica conjugada 10-valente) no estado de portador em crianças do Brasil Central.

Investigadora Principal: Ana Lúcia S. S. Andrade, M.D., Ph.D.
 Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
 Universidade Federal de Goiás.
 Tel. (62) 3202-7942

Iniciais do (a) Criança

Número do (a) Criança

Data de Nascimento

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado (a) para que seu filho participe de uma pesquisa sobre crianças portadoras das bactérias *S. pneumoniae* (pneumococo) e *Haemophilus influenzae* na nasofaringe.

A nasofaringe é a porta de entrada para o pneumococo e para o *Haemophilus influenzae*. Em junho de 2010 o Brasil tornou-se o primeiro país a introduzir a vacina pneumocócica conjugada 10-valente no calendário de imunização infantil. Esta vacina utiliza como carreador a proteína do *H. influenzae* não tipável, importante agente de otite média aguda (OMA), principal motivo de visitas a ambulatórios de pediatria. Ensaios clínicos têm mostrado que esta vacina pode reduzir a prevalência de portador de *H. influenzae* não tipáveis e de OMA. Especula-se se, em condições programáticas, esta vacina será capaz de conferir imunidade de grupo, com conseqüente redução da prevalência de portador de *S. pneumoniae* e *H. influenzae* não tipável nas crianças não vacinados (efeito indireto da vacinação). Este estudo visa determinar o impacto direto e indireto da vacinação no portador de sorotipos vacinais e não vacinais de pneumococo, e de *H. influenzae* não tipável, no decorrer de quatro inquéritos de prevalência de portador nasofaríngeo, que será conduzido em dois anos. Pretendemos também avaliar o desempenho de um novo teste chamado “Luminex”, como teste rápido para detecção de sorotipos de pneumococo.

O estudo está sendo coordenado por pesquisadores da Universidade Federal de Goiás, do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. A participação do seu filho é voluntária, o que significa que ele/ela participará do estudo somente se você quiser. Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e contém informações sobre o estudo, incluindo os procedimentos do estudo, e possíveis benefícios e riscos. Você também vai conversar com um membro do grupo sobre o estudo antes de decidir se o seu filho deverá participar. É importante que você obtenha todas as informações necessárias sobre este estudo para decidir se você quer que seu filho participe. Um membro do grupo falará com você sobre este estudo e responderá suas perguntas. Você também pode conversar com sua família e amigos para decidir sobre a participação de seu filho. Você pode dispor do tempo necessário para tomar sua decisão.

A sua assinatura ao final deste formulário significa que você leu e entendeu as informações e que você voluntariamente concorda que seu filho deva participar deste estudo. A Dra. Ana Lúcia Andrade e seu grupo obterão sua assinatura neste formulário após explicar o estudo e seus procedimentos, responder a todas as suas perguntas e esclarecer todas as suas dúvidas. Você receberá uma cópia assinada e datada deste formulário de consentimento.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
 Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
Dinâmica dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*: impacto indireto da vacinação com PHiD-CV (vacina pneumocócica conjugada 10-valente) no estado de portador em crianças do Brasil Central.

Aproximadamente 4000 crianças participarão deste estudo. A participação do seu filho será por 1 (um) dia.

OBJETIVO DO ESTUDO

Os objetivos desta pesquisa são: (i) avaliar a positividade de portador do pneumococo em crianças vacinadas (efeito direto) e não vacinadas com a vacina (efeito indireto), no decorrer de quatro inquéritos de prevalência de portador que serão realizados em dois anos, com intervalos de 6 meses cada, (ii) determinar o impacto da vacinação antipneumocócica na prevalência do portador de sorotipos vacinais e não vacinais em crianças na faixa etária alvo do programa de imunização (efeito direto da vacinação) e naquelas fora da faixa etária alvo do programa (efeito indireto da vacinação); (iii) avaliar o impacto da vacinação no portador de *H. influenzae* não tipável em crianças vacinadas (efeito direto) e naquelas não vacinadas (efeito indireto); (iv) comparar o custo-efetividade da técnica Luminex com a PCR multiplex, como testes rápidos para detecção de sorotipos de pneumococo.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Qualquer procedimento para este estudo deve ser realizado após você concordar que seu filho participe. Sua decisão para a participação de seu filho estará documentada pela sua assinatura e data neste formulário.

É importante para a segurança de seu filho que você responda honesta e completamente a todas as perguntas. Qualquer alteração que ocorrer antes ou durante o estudo você deve comunicar ao investigador do estudo. Se for determinado que seu filho é elegível, ele/ela pode continuar a participar do estudo, o qual necessita das seguintes etapas:

Durante a entrevista o investigador fará perguntas sobre a saúde de seu filho e a situação de vida. Uma amostra de secreção nasal será coletada por meio de *swab* ultrafino, com haste flexível. A amostra de secreção nasal coletada da criança e os dados da participação do seu filho (a) neste estudo serão utilizados somente para o propósito do estudo.

Solicitamos ainda, sua autorização para o armazenamento das amostras coletadas na narina de seu filho (a) conforme as diretrizes da Resolução 347/05 do Conselho Nacional de Saúde, que prevê o armazenamento por cinco anos após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e, sempre que necessário, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), os quais podem renovar mediante solicitação pela Instituição que estiver armazenando o material. Entretanto, amostras identificáveis de seu filho (a) podem ser destruídas a qualquer momento mediante sua solicitação. As amostras da criança serão armazenadas no Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás em Goiânia.

RISCOS

Os riscos e desconforto da participação neste estudo incluem a ansiedade gerada pela entrevista e a disponibilidade de tempo para a participação neste estudo.

BENEFÍCIOS ASSOCIADOS AO ESTUDO

O benefício direto para o seu filho pela participação neste estudo será o aconselhamento sobre as vacinas do calendário básico proposto pelo Ministério da Saúde, bem como sobre as demais vacinas disponíveis no mercado para sua faixa etária. E ainda, a participação de seu filho poderá ajudar outras crianças por fornecer informações que contribuirão para o conhecimento de doenças como, meningite, pneumonia e como prevenir sua ocorrência.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Pelo fato do estudo não apresentar benefício esperado, a alternativa para ele/ela é não participar.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
 Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
Dinâmica dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*: impacto indireto da vacinação com PHiD-CV (vacina pneumocócica conjugada 10-valente) no estado de portador em crianças do Brasil Central.

CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade dos dados de seu filho (a) coletados durante este estudo será protegida de acordo com a Lei Brasileira, de acordo com o inciso IV.1(g) da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O nome de seu filho (a) ou informações identificáveis não serão utilizados em relatórios ou publicações resultantes deste estudo.

PAGAMENTO OU REEMBOLSO

Você não receberá pagamento pela participação do seu filho.

CUSTOS

A coleta de secreção nasal será realizada sem custos para você. Você não terá qualquer custo adicional para a participação de seu filho neste estudo.

CONTATOS

Se você tiver perguntas sobre os direitos de seu filho como sujeito de pesquisa, por favor, ligue para o Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás no telefone 3269-8338.

Se você tiver perguntas sobre este estudo ou se você acha que seu filho sofreu alguma lesão relacionada aos procedimentos deste estudo e você gostaria de informação sobre tratamento, por favor, ligue para Dra. Ana Lucia Andrade no telefone 3202-7942.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A participação do seu filho é voluntária. Seu filho não precisa participar. Você pode interromper a participação dele a qualquer momento. Se você não deseja que seu filho participe do estudo ou se você decidir que gostaria que seu filho fosse retirado do estudo, não há nenhuma penalidade. Se seu filho não participar ou se você interromper a participação dele/dela no estudo, seu filho não perderá nenhum benefício a que tem direito. Se você decidir retirar seu filho do estudo, você pode solicitar que o material biológico de seu filho seja destruído. Se seu filho interromper precocemente a participação no estudo ele/ela não precisará realizar qualquer procedimento adicional. Se, por qualquer circunstância, o estudo for cancelado, você pode contatar a Investigadora Principal ou outra pessoa do grupo do estudo para informações sobre o cancelamento do estudo.

CONSETIMENTO PARA PAIS ALFABETIZADOS DA CRIANÇA

Eu li e entendi as informações apresentadas e minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente. Eu voluntariamente concordo que meu filho participe neste estudo. Eu não renuncio aos meus direitos legais assinando este formulário de consentimento. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste formulário de consentimento e outra cópia será armazenada nos arquivos do estudo do investigador.

Pai/Mãe da Criança:

Nome por Extenso do Pai/Mãe da Criança Assinatura Pai/Mãe da Criança Data da Assinatura

Representante Legal Alfabetizado (se aplicável):

Nome por Extenso do Representante Legal Assinatura Representante Legal Data da Assinatura

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
 Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
Dinâmica dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*: impacto indireto da vacinação com PHiD-CV (vacina pneumocócica conjugada 10-valente) no estado de portador em crianças do Brasil Central.

CONSETIMENTO PARA PAIS NÃO ALFABETIZADOS DA CRIANÇA

As informações acima foram lidas para mim por _____, RG _____. Eu entendi as explicações e minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente. Eu voluntariamente concordo que meu filho participe neste estudo. Eu não renuncio aos meus direitos legais assinando este formulário de consentimento. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste formulário de consentimento e outra cópia será armazenada nos arquivos do estudo do investigador.

Pai/Mãe da Criança:

Nome por Extenso do Pai/Mãe do Paciente	Impressão do Polegar Direito Pai/Mãe do Paciente	Data da Impressão
---	--	-------------------

Representante Legal Não Alfabetizado (se aplicável):

Nome por Extenso Representante Legal da Criança	Impressão do Polegar Direito Representante Legal da Criança	Data da Impressão
---	---	-------------------

Testemunha Imparcial* (se aplicável):

Nome por Extenso Testemunha Imparcial	Assinatura Testemunha Imparcial	Data da Assinatura
---------------------------------------	---------------------------------	--------------------

* Testemunha imparcial não é necessária a menos que o pai/mãe do paciente seja incapaz de ler (ex., cego ou analfabeto) ou a menos que indicado no protocolo. Se a testemunha estiver presente, ela deve observar o processo completo da obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido.

Investigador que obteve o consentimento:

Nome por Extenso do Investigador	Assinatura do Investigador	Data da Assinatura
----------------------------------	----------------------------	--------------------

Anexo 1 – Autorização do Comitê de Ética da Universidade Federal de Goiás



PROTOCOLO CEP/HC/UFG Nº 145/2010

Em, 30/09/2010.

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL: *Prof.ª Dr.ª Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade*

PESQUISADORES PARTICIPANTES : *Márcia Pereira Carvalho, Cáritas Márquez Franco, Cristina Aparecida Borges Pereira Laval, Cristiana Maria Toscana Sares, Maria Aparecida da Silva Vieira, Ruth Minamisava, Yves Mauro Fernandes Ternes, Camila Xavier de Carvalho, Juliana Lamaro Cardoso e Luaine Roberta Nascimento Santos.*

TÍTULO: *"Dinâmica dos sorotipos de streptococcus pneumoniae influenzae: Impacto indireto da vacinação com PH1D-CV (Vacina Pneumocócica Conjugada 10-Valente) no estado de portador em crianças do Brasil Central"*

Área Temática: *Grupo III*

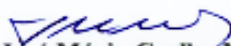
Local de realização: *Secretaria de Educação do Município de Goiânia*

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás analisou e **aprovou** o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

Informamos que **não há** necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

Após início do estudo, o pesquisador responsável **deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, relatórios semestrais** do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13*)


Farm. José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEP/HC/UFG

Anexo 2 – Nota Técnica da Introdução da Vacina

SECRETARIA DA SAÚDE
DO ESTADO DE GOIÁS**GOVERNO DO
ESTADO DE GOIÁS**

Desenvolvimento com Responsabilidade

**SUPERINTENDÊNCIA DE POLÍTICAS DE ATENÇÃO INTEGRAL A SAÚDE
Gerência de Vigilância Epidemiológica/Coordenação Estadual de Imunização****Nota Técnica nº01 /Coordenação Estadual de Imunização/GVE/SPAIS/SES.****Assunto: Implantação da Vacina Pneumocócica 10 – valente (Conjugada)**

- 1) O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações, **incluiu no calendário básico de vacinação da criança**, a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em todo o território nacional, a partir de **março de 2010**.
- 2) Em Goiás, **a implantação será a partir de 14/06/2010**, quando a vacina estará disponível em todas as salas de vacina do Estado.
- 3) No primeiro ano de implantação, a vacinação terá um **esquema especial** e será destinada as crianças menores de dois anos, iniciando aos 2 meses de idade e contemplando, aproximadamente, 6 milhões de crianças em todo país. A partir do segundo ano, a vacina passa a incorporar a rotina dos serviços para crianças na faixa etária entre 2 a 6 meses de idade.
- 4) Todas as informações referente à nova vacina encontram-se no Informe Técnico da Vacina Contra Pneumococo 10 Valente (Conjugada) e outros anexos, entregue aos Coordenadores de Núcleo de Vigilância Epidemiológica, na capacitação ministrada por essa coordenação e disponível no site [www.saude.go.gov.br/Superintendências/SPAIS/Gerência de Vigilância Epidemiológica./Capacitação para Implantação da Vacina Contra Pneumococo 10 Valente \(Conjugada\)](http://www.saude.go.gov.br/Superintendências/SPAIS/Gerência_de_Vigilância_Epidemiológica./Capacitação_para_Implantação_da_Vacina_Contra_Pneumococo_10_Valente_(Conjugada).).
- 5) Para pacientes imunocomprometidos (CRIE) o esquema vacinal será:

2 a 6 meses - 3 doses com intervalo de 60 dias, com um reforço 6 meses após a última dose.
7 a 11 meses – 2 doses com intervalo de 60 dias, com um reforço 6 meses após a última dose.

Anexo 2 – Nota Técnica da Introdução da Vacina

12 meses a menores de 5 anos – 2 doses com intervalo de 60 dias.

Observação: As crianças que fazem parte desse esquema do CRIE, deverão receber **uma dose da vacina pneumocócica polissacarídica 23 - valente (pneumo 23)**:

1ª dose - no mínimo 2 (dois) meses após a última dose da pneumo10 valente.

2ª dose - 5 (cinco) anos após a 1ª dose pneumo 23.

Lembramos que a vacina pneumocócica polissacarídica 23 – valente só pode ser administrada a partir dos dois anos de idade.

- 6) Para crianças menores de 1 (um) ano, o músculo indicado é o vasto lateral da coxa. A Coordenação Estadual de Imunização contra indica a vacinação intramuscular no músculo deltóide, nessa faixa etária. A região glútea não deverá ser utilizada para aplicação de vacinas.
- 7) Em função do excesso de vacinas intramusculares aos 6 (seis) meses de idade (3ª dose de tetravalente, 3ª dose da vacina contra hepatite B e 3ª dose da pneumocócica conjugada 10-valente) ficou acordado, durante a capacitação, que a 3ª dose da vacina contra hepatite B, será adiada para o 7º mês de idade da criança. Sempre que houver acúmulo de doses, deverá ser feito o adiamento da vacina contra hepatite B.
- 8) Para melhor acompanhamento de evento adverso pós-vacinal (EAPV) padronizamos os seguintes locais para aplicação das vacinas:
 - Vacina Tetravalente - no vasto lateral da **coxa esquerda**.
 - Vacina Pneumocócica 10-valente (conjugada) - no vasto lateral da **coxa direita**.
 - Vacina contra Hepatite B - no vasto lateral da **coxa direita**.

Goiânia, 07 de Junho de 2010.

Clécia Di Lourdes Vecci Menezes
Coordenadora Estadual de Imunização

Magna Maria de Carvalho
Gerente de Vigilância Epidemiológica

ARTIGO

O presente artigo será submetido à Revista PlosOne.

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

Fabricia Oliveira Saraiva^{1*}¶, Ruth Minamisava²¶, Maria Aparecida da Silva Vieira³¶, Ana Luiza Bierrenbach^{1,4}¶, Ana Lúcia Andrade¹¶

1. Department of Community Health, Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goias, Goiania, Brazil.
2. Department of Pediatric, School of Nursing, Federal University of Goias, Goiania, Brazil.
3. Nursing, Physical Therapy and Nutrition Department, Pontifical Catholic University, Goiania, Brazil.
4. Research and Education Institute (IEP), Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, Brazil.

* Corresponding author

E-mail: fah79o@hotmail.com (FOS)

¶ These authors contributed equally to this work.

Abstract

Pneumococcal 10-valent conjugate vaccine (PCV10) was introduced to Brazil's National Immunization Program (NIP) in 2010. During the first year of vaccine introduction three schedules were used: 3 primary doses + 1 booster (for children aged ≤ 6 months), 2 doses + 1 booster (7-11 months), and single dose (12-15 months). This study assessed coverage and compliance with recommended schedules in Brazil six to eight months after PCV10 introduction. A household survey was conducted in the municipality of Goiania with 1,237 children, who were retroactively classified into one of three age groups, as a factor of the child's age relative to 30 days after PCV10 introduction. Socioeconomic characteristics and vaccination dates were obtained during home interviews. Vaccination coverage was defined as the percentage of children who completed the recommended number of doses according to age group. Compliance with recommended schedules was defined as the percentage of children who received all valid doses at the NIP recommended time interval. Adjusted prevalence ratios (PR) of variables independently associated with coverage and compliance were estimated by log binomial regression. Overall, vaccination coverage was 54.6% (95% CI: 52.1-57.7%). Compliance with recommended schedules was 16.8% (95% CI: 14.7-18.6%). Children 7-11 months old had lower coverage (40.7%) and compliance (6.3%) compared to children aged 12-15 months (coverage: 88.8%; compliance: 35.6%) and ≤ 6 months old (coverage: 54%; compliance: 18.8%). Having private health insurance was associated with higher PCV10 coverage (PR=1.25; 95% CI: 1.06-1.47, $p=0.007$), and compliance (PR=1.09; 95% CI: 1.02-1.16, $p=0.015$). Although PCV10 coverage rapidly increased shortly after vaccination introduction, it wasn't matched by compliance with recommended schedules. Public initiatives should target timeliness of PCV10 because of the burden of pneumococcal diseases on childhood morbidity and mortality.

Key-words: Pneumococcal Conjugate Vaccines. Vaccination coverage. Patient compliance.

Associated factors.

Introduction

Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* are a major cause of morbidity and mortality worldwide, being the leading cause of bacterial pneumonia, meningitis, and sepsis in children [1]. In developing countries, children living in lower socioeconomic conditions

are at higher risk for pneumococcal diseases, especially pneumonia [2-4]. To reduce the burden of such diseases, the inclusion of pneumococcal conjugate vaccines in childhood immunization programs has been recommended as a priority strategy by the World Health Organization/WHO [5]. Following the WHO recommendation, Brazil's National Immunization Program (NIP) included 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in the routine immunization calendar free of charge for all children on June, 2010. This vaccine includes 1, 4, 5, 6B 7F, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F [5]. The 13 valent pneumococcal vaccine (PCV13) is also available in Brazil at private services only, and includes all serotypes in PCV10, with the addition of 3, 6A and 19A [5].

Providing vaccines free of charge has been demonstrated as a successful measure for Brazil's NIP, as children vaccinated exclusively from public immunization providers have higher vaccination coverage [6]. Yet, introducing PCV10 to Brazil's routine immunization adds a new shot to a childhood schedule that already includes a considerable number of injections [7], which could jeopardize parents willingness to vaccinate [8, 9].

The NIP coverage rates are usually estimated using the number of administered doses as registered in administrative data, which also allows for estimating coverage homogeneity (number of municipalities that have reached 95% vaccination coverage divided by the total number of municipalities multiplied by one hundred) [10, 11]. These estimates evaluate one aspect of vaccination recommendations, that is, completing the number of doses. However, there are other aspects included in vaccination recommendations as a whole, which are usually left out, such as the minimum and recommended age to start vaccination, the age groups for which the vaccine should be routinely administered, the minimum and recommended interval between scheduled doses, vaccine contraindications, among others [12]. Vaccination recommendations for doses, ages and time intervals are also frequently updated as evidence is generated [13] to ensure that vaccination provides maximum effectiveness against vaccine-preventable diseases [14]. Thus, assessing compliance with other aspects related to vaccination recommendations (and not only the administered number of doses) is highly desirable.

We conducted a survey to investigate both coverage and compliance six to eight months after the introduction of PCV10 into the vaccination routine in Goiania, a developed municipality of Brazil [15]. We also aimed to identify potential factors associated with

coverage and compliance. The ultimate goal was to support Brazil's NIP strategic planning and priorities, through the identification of vaccination gaps.

Methods

Study design and setting

This population-based household survey is part of a major ongoing research that aims to evaluate the effectiveness of PCV10 on pneumococcal carriage in Brazilian children. The survey was carried out in the municipality of Goiania (\approx 1,300,000 inhabitants), Midwestern Brazil in 2010. In that year, 33,780 inhabitants were younger than 2 years old; infant mortality was estimated to be 12.6/1,000 live births; and the Municipal Human Development Index was 0.799 [15].

Sixty-five public immunization rooms and twenty-six mobile teams are distributed over the seven health districts of the municipality of Goiania among family-health services, day-clinics, hospitals and emergency units. There are also two Reference Centers for Special Immunization. All immunization rooms are open from Monday to Friday, 8:00am to 6:00pm. Administration of vaccines is recorded both in the child's vaccination card and also in Goiania's immunization register immediately after vaccine administration, resulting in a real-time online database of individual-level vaccine uptake registered by all public immunization providers, which can be easily searched by vaccination staff, should the child's parent or legal guardian come to the immunization room without the vaccination card. The staff also customarily writes down with a pencil the date of the next dose on the vaccine card, as a reminder of the due date. Prescription is not required for routine immunization. Both pediatricians and nurses may prescribe vaccines not included in routine immunization for children with special needs, which are administered only in Reference Centers. All vaccines are free of charge from public providers.

PCV10 introduction and schedules

The introduction of PCV10 to routine immunization at municipality of Goiania started on June 14th, 2010, accompanied by a vaccination campaign. Three different schedules were put in place during PCV10 introduction period: 3 primary doses (plus a

booster dose at 12-15 months) for children aged 6 months or younger, two primary doses (plus a booster dose at 12-15 month) for children between 7-11 months, and a single dose (no booster) for children 12-15 months. PCV10 was made available in public providers only.

Study population

The target population of the present study was children aged 7-11mo (n=647) and 15-18mo (n=590). This choice took into account the time interval of six to eight months elapsed between the introduction of the vaccine and the onset of data collection. The rationale was to include all three age groups (≤ 6 months, 7-11months, 12-15months) for which Brazil's National Immunization Program recommended PCV10 (Figure 1).

Sampling and sample size

A list of 25,656 study age group children within the catchment area (with addresses, names of mothers, gender, and dates of births) was obtained from Brazil's Live Births Registry System. The list was sorted by gender, district of residence, and date of birth. A systematic sampling was applied to that ordered list; a sampling interval was calculated ($k=19$) and a random starting point (13) was selected. The list was treated circularly, with a return to the top when the end of the list was reached. Sampling was proportional to age and district of residence in Goiania.

A sample size of 1,300 children was originally calculated for the purpose of the major investigation, to assess PCV10 effectiveness on pneumococcal carriage, which has been described elsewhere [16]. In order to evaluate if that sample size would suffice for the present study, we recalculated the sample size, considering the PCV coverage of 7.2% estimated by a previous survey [17], 2.0 design effect and $\pm 3\%$ error. We found that a sample size of 594 children would be necessary to assess vaccination coverage, which is less than half the number of 1,237 children included in the final sample of this study.

Data collection

Household visits took place from December 2010 to February 2011, that is, between six and nine months after the introduction of PCV10 to local routine immunization (Figure 1). The date of each pneumococcal vaccine uptake was retrieved from the immunization

card. A questionnaire was applied to obtain socioeconomic characteristics – type of health insurance, family's annual income, mother's education level, number of household members, number of children in the household, number of people sharing a bedroom with the child, and current or previous kindergarten attendance. If the immunization card were incomplete or unavailable, the child's vaccination dates were retrieved from Goiania's immunization register whenever possible. Children whose vaccination dates could not be retrieved were not included in the final sample, as well as those who died, those whose legal guardian could not be found, and those whose address as obtained on the Live Births Registry was no longer valid.

In order to retroactively classify children into one of the three mentioned age groups, we calculated each child's age as of July 14th, 2010, that is, 30 days after PCV10 was introduced to local routine immunization program. Before PCV10 introduction, other pneumococcal vaccines were available either at public immunization providers (PCV7; free of charge for children with special vaccination requirements) or at private immunization services (PCV13; medical prescription required). Children who received a pneumococcal vaccine other than 10-valent fell under vaccination exceptions and therefore were not included in the final sample.

For children in the age group of ≤ 6 months old, we also estimated the date the child would ideally complete the three primary doses, should the child have received them according to recommended ages and within grace periods. We added to the date of birth 2months + 30 days (for the first dose), then 2 months + 7 days (for the second dose), then 2 months + 7 days (for the third dose). Any child that was recruited before the 3rd dose ideal due date was not included in the final sample.

Ethics Statement

Written informed consent was obtained from each participant's parent(s) or legal guardian(s). The Ethics Committee of the Federal University of Goias approved the study (protocol # 145/2010).

Outcome measures

Two outcomes were considered: vaccination coverage, and compliance with the recommended schedules. Vaccination coverage was defined as the percentage of children who completed the number of doses as recommended by the NIP (according to children's age group) prior to household visits. Coverage was estimated to all children and to each age-group / schedule and is presented in percentages. We also observed each child's status for the number of doses: fully vaccinated (children who received all recommended doses, according to each age group's recommendation); under-vaccinated (children who started the vaccination, but did not receive all recommended doses); and not vaccinated (children who did not start vaccination).

Because the NIP adopted three different schedules at the introduction of PCV10, compliance was evaluated separately for each schedule, and for the first, second and third dose independently. For children aged ≤ 6 months (by July 14th, 2010, 30 days after vaccine introduction), the following definitions were used:

1st dose: a child was considered compliant if he/she received the dose by July 14th, 2010 (30 days after vaccine introduction) or up to two months of age + 30 days (if the child reached that age after July, 14th, 2010).

2nd dose: a child was considered compliant if he/she received the dose between 24 days and 2 months (plus a grace period of 7 days) after the date of the 1st dose, regardless of whether the 1st dose was correct, delayed or too early.

3rd dose: a child was considered compliant if he/she received the dose from 24 days to 2 months (plus a grace period of 7 days) after the date of 2nd dose, regardless of whether the 2nd dose was correct, delayed or too early.

For children aged 7-11 months (by July 14th, 2010), the following definitions were used:

1st dose: a child was considered compliant if he/she received the dose up to 30 days after PCV10 introduction, regardless of the child's age.

2nd dose: a child was considered compliant if he/she was vaccinated between 24 days to 2 months (plus a grace period of 7 days) after the date of the 1st dose, regardless of whether the 1st dose was correct, delayed or too early.

For children aged 12-15 months (by July 14th, 2010):

single dose: a child was considered compliant if he/she received the dose up to 30 days after PCV10 introduction, regardless of the child's age. It is worth noting that, for this age group, the NIP did not recommend a second or a booster dose, and therefore, having received more than one dose was not considered for the analysis.

For all age groups the analysis took into account a grace period of 30 days after the introduction of PCV10 to start vaccination. It also included the recommended time interval between doses [18-20]. Six weeks was considered the minimum acceptable age for the first dose and four weeks was considered the minimum interval between doses [18]. Doses administered five days or earlier than the minimum age or time interval were considered invalid [13]. For each dose, being non-compliant indicated that the child was either receiving the scheduled dose later than expected, or that the child was receiving an invalid dose, or that the child was not vaccinated at all. Being compliant with the schedule meant that the child was compliant with all doses recommended by the NIP according to age group.

Overall compliance was estimated as the number of all compliant children divided by the total number of children in the sample, multiplied by 100, that is, the percentage of children who received all valid doses within the time interval recommended by the NIP [19, 20].

Although we did collect data of all doses the child had received (and not only the recommended ones), there was not enough time for all children to receive the booster dose, which was not included in the analysis. Some children in the age groups of 7-11 and 12-15 months old received more than the number of recommended primary doses (2 doses and a single dose, respectively), although none received more than 4 doses. These extra doses were computed, but not considered for the analysis; these children were considered to be fully vaccinated.

Data analysis

Data input and analysis were performed using Statistical Package for the Social Sciences (v.20.0). A formal detection-tolerance or the variance inflation factor ($VIF=1/Tolerance$) was used to detect collinearity. VIF was calculated by including all

possible pairs of socioeconomic variables and each outcome individually in a linear regression model. Tolerance values below 0.4 suggested collinearity [21].

At univariate analysis, prevalence ratios and respective 95% confidence intervals (95%CI) for predictors were obtained using Pearson's chi-square test. Explanatory variables significant to the 0.1 level at univariate analysis were added into a multivariable model to adjust for confounding factors. Log binomial models were used for the multiple regression analyses, in which we aimed at identifying multiple independent predictors for each of our outcome variables: (1) binary variable expressing vaccine coverage ("fully vaccinated"/"under or not vaccinated") and (2) binary variable expressing compliance with recommended schedules ("compliant"/"delayed or no vaccinated"). The choice of log binomial models instead of logistic models was motivated by the expected high prevalence of the studied outcomes (coverage and compliance), and therefore the preference to express the measure of effect in terms of the more intuitively interpreted relative risk and not the odds ratio. Separate models were developed for each of the outcome variables. A p -value <0.05 was considered statistically significant. All tests were two-tailed.

Results

After 2,715 home visits 1,479 children were recruited, of which 1,237 (83.6%) remained in the final sample; the selection process and criteria for exclusion are detailed in Figure 2.

Among the 1,237 participants, 52.4% were male, 64.1% of families did not have private health insurance, and only 5.6% of children attended kindergarten. As for the mothers, 54.0% went to high school. The following medians were observed: four persons per household, two children in the household, and two people sharing a bedroom with the child. The median annual family income was US\$ 31,573.35 (interquartile range US\$ 2,428.72). Only 92 (7.4%) children were not vaccinated at all (95% CI 6.0-8.9), thus being classified as both not covered and non-compliant with PCV10.

Overall vaccination coverage was 53.4% (95% CI 50.8-56), 484 (39.2%) children received the first dose but failed to complete the recommended number of doses (95% CI 36.4-41.7). A significant difference in PCV10 coverage was found among age groups ($\chi^2=116.9$; $p<0.001$). Children 7-11 months old had the lowest coverage (39.3%), when

compared with children ≤ 6 months old (54.0%) and children 12-15 months old (88.3%), as shown in Table 1.

Tolerance varied from 0.752 to 1.00 and no collinearity was observed. The risk of being fully vaccinated varied significantly at univariate analysis for all but two variables: gender and kindergarten attendance. After adjustment, vaccination coverage PR remained significantly higher for the following variables: ≤ 2 persons sharing a bedroom with the child, and having private health insurance (Table 2).

Compliance with the recommended schedules was 16.6% (95%CI: 14.5 to 18.7%); 940 children (76%; 95%CI 73.6-78.4) delayed the first and/or subsequent doses and no child received an invalid dose.

The difference in compliance with recommended schedules among the age groups was statistically significant (χ^2 79.3; $p < 0.001$): 18.8% for children ≤ 6 months old (95%CI: 15.8 to 21.9%), 6.0% for children 7-11 months old (95%CI: 4.0 to 8.5%) and 35.6% for children 12-15 months old (95%CI: 28.5 to 43.3%) (Table 3).

Tolerance varied from 0.749 to 1.00 and no collinearity was observed. The risk of being compliant with recommended schedules varied significantly for all variables but three: gender, number of household members and kindergarten attendance at univariate analysis. The adjusted prevalence ratio remained significantly higher for having private health insurance (Table 4).

Discussion

This study assessed PCV10 coverage and compliance with recommended schedules in Brazil early at the start of vaccination. The overall PCV10 coverage was 53.4%. This might appear low at first glance, since the Brazilian NIP is recognized for its high rates of vaccination coverage [6]. However, this is a major increase compared to the pneumococcal vaccine coverage of 7.2% observed by a national survey in 2007 [17] when other PCVs were available for free for children with special needs only or to all children who could afford it from private services. Very few studies have assessed PCV vaccination coverage shortly after the start of routine immunization. In the United States, the first pneumococcal conjugated vaccine was PCV7 in 2000. Three quarters after its introduction, a National Immunization Survey on PCV7 observed that coverage with 3 or more doses was 28.3% for

children at 7 months of age [22], lower than the 54.1% coverage observed for children aged ≤ 6 months, who were recommended the same schedule.

This study clearly reveals significant disparities in compliance, an important gap in Brazil's NIP performance. This is consistent with other studies in low, median and high income countries, which have demonstrated that assessing routine immunization through coverage estimates alone hides shortfalls in timeliness [12, 23, 24]. In our study, most non-compliant children had delayed one or more doses, which might explain why almost 40% of children failed to complete the recommended schedule. Any delay on vaccination may have a major impact, since it unnecessarily prolongs exposure to pneumococcal diseases, which are a leading cause of morbidity and mortality in infants [1].

Brazil's NIP opted for different vaccination schedules at the introduction of PCV10 routine immunization, one for each of the first three semesters of life, beginning with three primary doses and dropping one primary dose from semester to semester (catch-up schedules). Higher costs, and logistics that were more complex than using a single schedule presumably ensued from this decision. One important finding of the present study was that both vaccination coverage and compliance with recommended schedules were different among the three age groups / schedules. Children 7-11 months old (who received two primary doses) had the lowest vaccination coverage and compliance, when compared to children aged 12-15 months (single dose) and ≤ 6 months (three doses).

The vaccination calendar adopted in Brazil [7] might explain our results. A considerable number of vaccines are recommended at 1, 2, 4 and 6 months of age, along with routine medical appointments for growth follow-up. At the first birthday, another considerable number of vaccines are recommended along with one visit to the pediatrician. The number of vaccinations and of medical appointments at the first semester of life and at the first birthday would get children to health services more often, thus facilitating the contact with a new vaccine such as PCV10, which could explain the higher coverage and compliance at the age groups of ≤ 6 months and 12-15 months old children. At the second semester of life, the number of appointments is reduced to one single growth follow-up visit and one vaccine (yellow fever) at 9 months of age, which the child's family might not always seek. The low PCV10 coverage and compliance for children at the second semester of life could reflect it. This is cause for concern because, in Brazil, the incidence of pneumococcal disease is higher precisely in the second semester of life [25].

Because both compliance and coverage were so distinguished among the three age groups, the results of this investigation suggest that, during the introduction period, if a vaccine has different schedules for different age groups, each age group must be evaluated independently in order to properly estimate the gaps in vaccination coverage and compliance.

The NIP mainly focuses on reaching high vaccination coverage among the target population, and timeliness of vaccination is not routinely evaluated. In this study, delaying one or more doses of PCV10 was frequently observed at all age groups and for all doses. This result suggests that the NIP goal should be shifted to achieving high levels of protection as early as possible; high coverage rates will follow. In addition, it would be highly desirable to include compliance indicators in regular NIP performance evaluations.

Surprisingly, having private health insurance was associated with having completed the number of recommended doses as well as having received all doses in the recommended time interval. These observations may seem contradictory since PCV10 was available for free exclusively from public health providers. However, the Brazilian Unified Health System (SUS) funds vaccinations almost single-handedly. Only a small fraction of vaccination is funded by private providers, which pass the costs of purchase on to the private insurance holders [26]. For that reason, when a vaccine is included in routine immunization, holders of private health insurance usually vaccinate their children at public (free of charge) providers, and use private services for non-routine immunization. Also, they seek health care more regularly than those without insurance and they are likely to attend clinics and outpatient services (where vaccination takes place) more often than people who do not have insurance, who tend to seek care only when ill, mostly at emergency rooms [27]. Further research would be necessary to confirm if differences in health care access or behavior are behind the higher PCV10 prevalence of coverage and compliance observed for private insurance holders.

Efforts to reach under-vaccinated and/or non-compliant children should be pursued with a multifaceted approach [28, 29]. Some possibilities are: to extend the business hours of vaccination rooms; to educate parents about the new vaccine (its purpose, risks and benefits) whenever possible [9], and to implement a reminder system of vaccine due date that goes beyond writing it down on the vaccination card [30]. Because families without private health insurance tend to look for care only when the child is ill, any visit to health

services, including to the emergency room, should be used to update the child's vaccination status, if the reason that brought the child to the service does not contraindicate vaccination. Therefore, delays could be promptly identified and resolved [31-34].

Limitations of this study should be mentioned. Some variables that are known to be related to inadequate vaccination could not be analyzed because they were not collected for the major study [9, 28, 35-37]. Due to the short time elapsed between the introduction of PCV10 and data collection, it was not possible to compare coverage and compliance of schedules of 2 and 3 primary doses without the booster dose to schedules of 2 and 3 primary doses with the booster dose. Third, the choice of the target population for enrollment for the major study did not take in account tall children at the age group of 12-15 months old. However, because the size of the final sample was much larger than it would be necessary for the purpose of the present study, it is unlikely that this limitation compromised the estimation of coverage or compliance in this age group.

This study was conducted shortly after PCV10 introduction, which took place four years ago. It is feasible to say that the transition period is currently over, there is only one cohort of unvaccinated children and the primary doses of PCV10 are routinely administrated for children at 2, 4 and 6 months of age; other schedules are likely to be used only when the child missed vaccination. In this context, new studies should be conducted to assess PCV10 coverage and compliance in order to see whether coverage has reached Brazil's NIP 95% goal and how children are complying with this schedule, now that PCV10 is included in the routine immunization just like other vaccines in the childhood vaccination calendar.

In conclusion, an expressive percentage of PCV10 coverage was achieved in a relatively short time, but it was not followed by compliance with recommended schedules. There is room for improvement. Public initiatives in Brazil should target timeliness of PCV10 because of the burden of pneumococcal diseases on childhood morbidity and mortality, especially at the second semester of life, where the risk of such diseases is highest, and both coverage and compliance are lowest.

References

1. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, et al. (2009) Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet* 374: 893–902.

2. Thörn L, Minamisava R, Nouer S, Ribeiro L and Andrade A (2011) Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in Brazil. *BMC Infectious Diseases* 11: 180.
3. Ferreira-Guerrero E, Báez-Saldaña R, Trejo-Valdivia B, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, et al. (2013) Infecciones respiratorias agudas en niños y signos de alarma identificados por padres y cuidadores en México. *Salud Pública de México* 55: S307-S313.
4. Bhat RY and Manjunath N (2013) Correlates of acute lower respiratory tract infections in children under 5 years of age in India. *The international journal of tuberculosis and lung disease* 17: 418-422.
5. World Health Organization (2012) Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. *Weekly epidemiological record* 87: 129-144.
6. Barata RB, Ribeiro MCSA, Moraes JC and Flannery B (2012) Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: results of an immunisation coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007-2008. *Journal of Epidemiology & Community Health* 66: 934-941.
7. Fiocruz Brazilian vaccination schedule (child). Vaccines. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos. Available in http://www.fiocruz.br/bio_eng/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=168. Accessed 09 August 2013.
8. Harrington PM, Woodman C and Shannon WF (1999) Vaccine, yes; injection, no: maternal responses to the introduction of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine. *British Journal of General Practice* 49: 901-902.
9. Michelle Womack J (2010) Safety and adherence: issues that hinder childhood vaccinations. *Journal of the American Academy of Physician Assistants* 23: 42-47.
10. Teixeira AMS and Rocha CMV (2010) Vigilância das coberturas de vacinação: uma metodologia para detecção e intervenção em situações de risco. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 19: 217-226.
11. Domingues CMAS and Teixeira AMdS (2013) Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. *Epidemiol Serv Saúde* 22: 9-27.
12. Luman ET, Shaw KM and Stokley SK (2008) Compliance with vaccination recommendations for U.S. children. *Am J Prev Med* 34: 463-470.
13. Centers for Disease Control and Prevention (2011) General Recommendations on Immunization. In: W. Atkinson, C. S. Wolfe and J. Hamborsky, editors. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Washington DC: Public Health Foundation. pp. 9-30.
14. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK and Atkinson WL (2011) General recommendations on immunization - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 60: 1-64.
15. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento and Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2013) Índice de desenvolvimento humano de Goiânia e Goiás. *Atlas de Desenvolvimento Humano no Brasil*. Brasília: PNUD/IBGE.

16. Andrade AL, Ternes YM, Vieira MA, Moreira WG, Lamaro-Cardoso J, et al. (2014) Direct Effect of 10-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccination on Pneumococcal Carriage in Children Brazil. *PLoS ONE* 9: e98128.
17. Moraes JC, Luna EA, Barbosa H, Guibu IA, Ribeiro MCSA, et al. (2007) Inquérito de cobertura vacinal nas áreas urbanas das capitais – Brasil. Brasília: Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão. 640 p.
18. Centers for Disease Control and Prevention (2011) Pneumococcal Disease. In: W. Atkinson, C. S. Wolfe and J. Hamborsky, editors. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Washington DC: Public Health Foundation. pp. 233-246.
19. Gierisch JM, Reiter PL, Rimer BK and Brewer NT (2010) Standard definitions of adherence for infrequent yet repeated health behaviors. *American Journal of Health Behavior* 34: 669-679.
20. Sharts-Hopko NC (2009) Issues in pediatric immunization. *The American Journal of Maternal/Child Nursing* 34: 80-88.
21. Chan YH (2004) *Biostatistics 201: linear regression analysis*. Singapore medical journal 45: 55-61.
22. Smith PJ, Nuorti JP, Singleton JA, Zhao Z and Wolter KM (2007) Effect of Vaccine Shortages on Timeliness of Pneumococcal Conjugate Vaccination: Results From the 2001–2005 National Immunization Survey. *Pediatrics* 120: e1165-e1173.
23. Braeckman T, Theeten H, Lernout T, Hens N, Roelants M, et al. (2014) Rotavirus vaccination coverage and adherence to recommended age among infants in Flanders (Belgium) in 2012. *Euro surveillance* 19.
24. Gram L, Soremekun S, ten Asbroek A, Manu A, O'Leary M, et al. (2014) Socio-economic determinants and inequities in coverage and timeliness of early childhood immunisation in rural Ghana. *Tropical Medicine & International Health* 19: 802-811.
25. Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa V, Jr., et al. (2012) Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiania, Brazil. *Vaccine* 30: 1901-1909.
26. Porto SM, Santos IS and Ugá MAD (2006) A utilização de serviços de saúde por sistema de financiamento. *Ciência & Saúde Coletiva* 11: 895-910.
27. Pessoto UC, Heimann LS, Boaretto RC, Castro IEdN, Kayano J, et al. (2007) Desigualdades no acesso e utilização dos serviços de saúde na Região Metropolitana de São Paulo. *Ciência & Saúde Coletiva* 12: 351-362.
28. Rainey JJ, Watkins M, Ryman TK, Sandhu P, Bo A, et al. (2011) Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: Findings from a systematic review of the published literature, 1999–2009. *Vaccine* 29: 8215-8221.
29. Diekema DS (2012) Improving childhood vaccination rates. *The New England Journal of Medicine* 366: 391-393.
30. Zhu VJ, Grannis SJ, Tu W, Rosenman MB and Downs SM (2012) Evaluation of an algorithm for patient-specific childhood immunization clinical decision support system. *Artificial intelligence in medicine* 56: 51-57.

31. Parve J (2004) Remove vaccination barriers for children 12 to 24 months. *The Nurse Practitioner* 29: 35-38.
32. Committee on Practice and Ambulatory Medicine and Council on Community Pediatrics (2010) Increasing Immunization Coverage. *Pediatrics* 125: 1295-1304.
33. Leask J (2011) Target the fence-sitters. *Nature* 473: 443-445.
34. Miranda VM and Nascimento-Carvalho CM (2007) Assessing vaccination rates at an emergency room. *American Journal of Infection Control* 35: 286-287.
35. Hamid A, Guay M and Lemaire J (2010) Impact des injections multiples sur l'observance du calendrier de vaccination et opinions des parents en Montérégie. *The Canadian Journal of Public Health* 101: 20-24.
36. Ritvo P, Wilson K, Willms D, Upshur R, Goldman A, et al. (2005) Vaccines in the public eye. *Nature Medicine* 11: S20-24.
37. Scheurer DB, Cawley PJ, Brown SB and Heffner JE (2006) Overcoming barriers to pneumococcal vaccination in patients with pneumonia. *American Journal of Medical Quality* 21: 18-29.

Figures

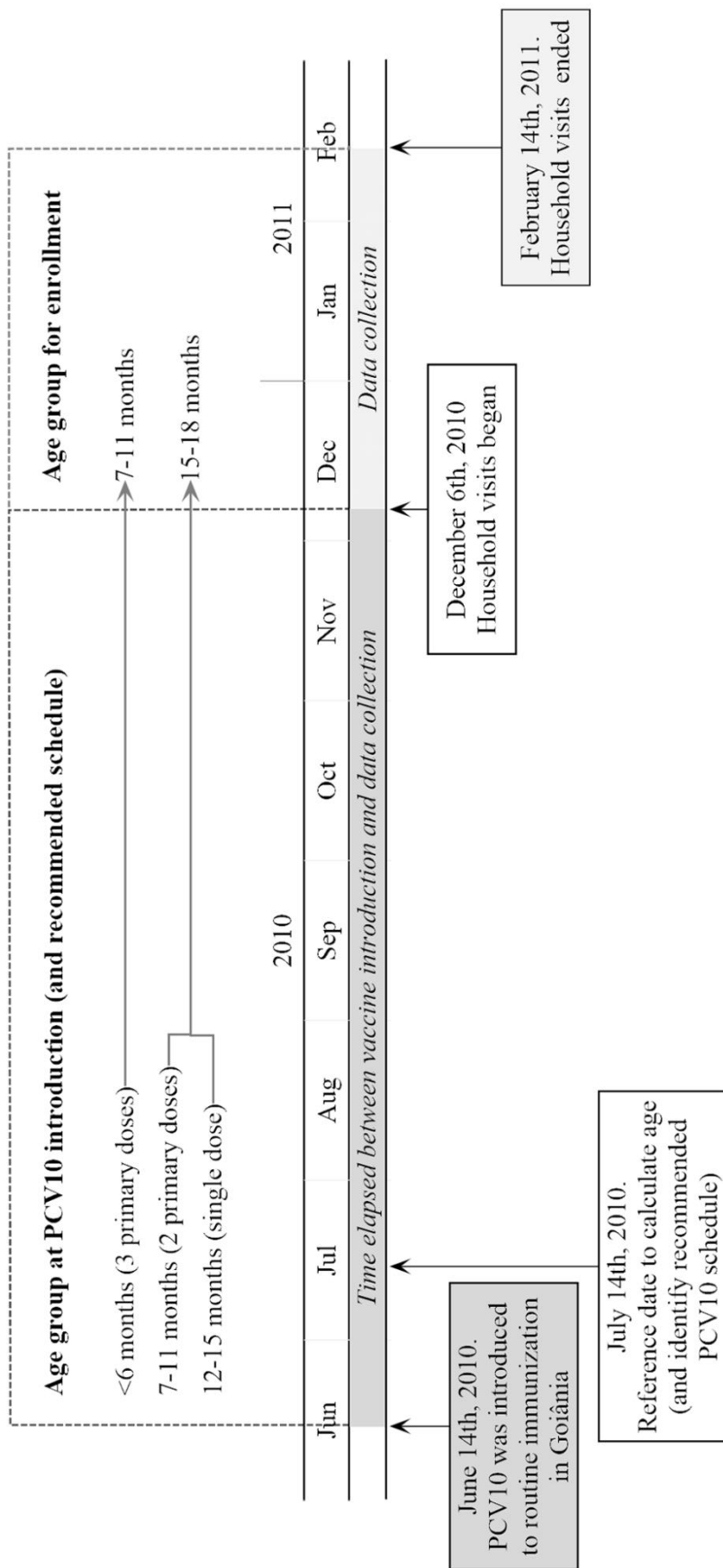


Figure 1. From PCV10 introduction to household visits: a timeline of study events.

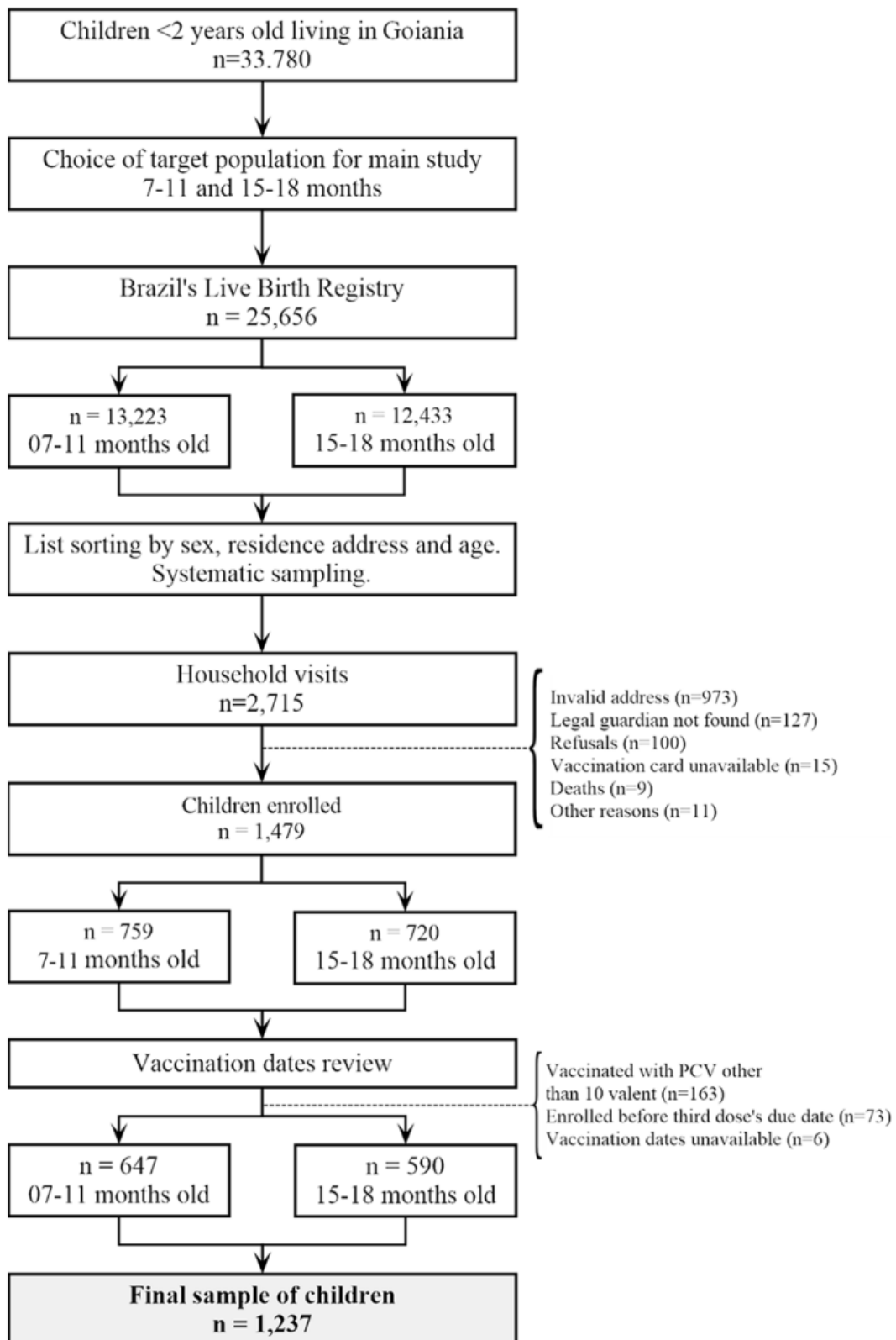


Figure 2. Flowchart of children selection. Goiania, December 2010 to February 2011.

Tables

Table 1. Vaccination status according to doses and age groups, 6 to 8 months after PCV10 introduction.
Goiania, December 2010 to February 2011.

Status	Age group at vaccine's introduction ^a						Total (n=1,237)	
	≤6 months old (n=644)		7-11 months old (n=430)		≥12 months old (n=163)		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Received the 1st dose	625	97.0	376	87.4	144	88.3	1145	92.6
Received the 2nd dose	545	84.6	168	39.1	21	12.9	734	59.3
Received the 3rd dose	348	54.0	20	4.7	8	4.9	376	30.4
Received the booster dose	0	0.0	1	0.2	4	2.5	5	0.4
Under vaccinated	277	43.0	207	48.1	0	0.0	484	39.1
Received extra doses	0	0.0	21	4.9	32	19.6	53	4.3
PCV10 coverage (fully vaccinated)	348	54.0	169	39.3	144	88.3	661	53.4
95% CI for PCV10 coverage (%)	(50.3-58.0)		(36.1-45.5)		(83.6-92.8)		(50.8-56.0)	

^a Age was calculated for July 14th, 2010, 30 days after vaccine introduction on routine immunization.

Table 2. Variables associated with PCV10 coverage, 6 to 8 months after its introduction. Goiania, December 2010 to February 2011.

Variables	Vaccination coverage				PR	95%CI	p	Adj PR	95%CI	p
	Fully vaccinated		Under or not vaccinated							
	n	%	N	%						
Gender										
Male	354	54.6	294	45.4	1.05	(0.94-1.16)	0.377	-	-	-
Female	307	52.1	282	47.9						
Mother's schooling										
High school or above	493	56.7	376	43.3	1.24	(1.09-1.41)	<0.001	1.06	(0.92-1.22)	0.431
Up to elementary school	165	45.8	195	54.2						
Household members										
≤4 people	455	56.7	348	43.3	1.19	(1.06-1.34)	0.002	1.10	(0.94-1.28)	0.232
≥5 people	205	47.5	227	52.5						
Household children										
≤2 children	596	55.5	478	44.5	1.40	(1.15-1.70)	<0.001	1.13	(0.94-1.36)	0.192
≥3 children	64	39.8	97	60.2						
People sharing child's bedroom										
≤2 people	571	56.4	442	43.6	1.37	(1.15-1.63)	<0.001	1.18	(1.02-1.37)	0.024
≥3 people	81	41.1	116	58.9						
Family's annual income (US\$)										
≥31,573.35	319	58.1	230	41.9	1.21	(1.09-1.35)	0.001	1.11	(0.96-1.27)	0.167
<31,573.35	285	47.9	310	52.1						
Type of health insurance										
Private	266	62.3	161	37.7	1.27	(1.15-1.41)	<0.001	1.22	(1.04-1.43)	0.013
Public	388	48.9	405	51.1						
Kindergarten attendance										
Yes	42	60.9	27	39.1	1.15	(0.94-1.40)	0.203	-	-	-
No	618	53.0	548	47.0						

* The sum of individuals is not always 1,237 because there are missing answers, but that represents less than 8% of all participants.

Table 3. Compliance with PCV10 recommended schedules by dose and age groups, 6 to 8 months after its introduction. Goiania, December 2010 to February 2011.

Status	Age group at vaccine's introduction ^a						Total (n=1,237)	
	≤6 months old (n=644)		7-11 months old (n=430)		≥12 months old (n=163)			
	n	%	n	%	N	%	n	%
Compliant with the 1st dose ^b	367	57.0	75	17.4	58	35.6	500	40.4
Compliant with the 2nd dose	340	52.8	84	19.5	-	-	424	39.5 ^c
Compliant with the 3rd dose	190	29.5	-	-	-	-	190	29.5 ^d
Invalid doses	0	-	0	-	0	-	0	-
Delayed any dose	504	78.3	350	81.4	86	52.8	940	76.0
Compliant with schedule ^e	121	18.8	26	6.0	58	35.6	205	16.6
95% CI for compliance (%)	(15.8-21.9)		(4.0-8.5)		(28.5-43.3)		(14.5-18.7)	

^a Age was calculated for July 14th, 2010, 30 days after vaccine introduction on routine immunization.

^b For 207 of the participants, the deadline for the 1st dose was the day they reached two months + 30 days of age, because that took place after July 14th, 2010.

^c The 2nd dose was recommended for 1,074 of 1,237 children (age groups ≤6 and 7-11 months old), and percentage was calculated accordingly.

^d The 3rd dose was recommended for 644 of 1,237 children (age group ≤6 months old), and percentage was calculated accordingly.

^e Children who received all valid doses, within the time interval recommended by the National Immunization Program.

Table 4. Variables associated with compliance with recommended PCV10 schedules, 6 to 8 months after PCV10 introduction. Goiania, December 2010 to February 2011.

Variables	Compliance Status ^a				PR	95%CI	p	Adj PR	95%CI	P
	Compliant		Delayed or not vaccinated							
	n	%	n	%						
Gender										
Male	109	16.8	539	83.2	1.04	(0.77-1.40)	0.805	-	-	-
Female	96	16.3	493	83.7						
Mother's schooling										
High school or above	159	18.3	710	81.7	1.50	(1.10-2.04)	0.009	1.01	(0.96-1.07)	0.695
Up to elementary school	44	12.2	316	87.8						
Number of household members										
≤4 people	138	17.2	665	82.8	1.11	(0.85-1.45)	0.450	-	-	-
≥5 people	67	15.5	365	84.5						
Number of household children										
≤2 children	191	17.8	883	82.2	2.05	(1.22-3.43)	0.004	1.06	(0.99-1.13)	0.080
≥3 children	14	8.7	147	91.3						
Number of people sharing child's bedroom										
≤2 people	181	17.9	832	82.1	1.60	(1.06-2.42)	0.021	1.05	(0.99-1.12)	0.095
≥3 people	22	11.2	175	88.8						
Family's annual income (US\$)										
≥31,573.35	104	18.9	445	81.1	1.34	(1.03-1.75)	0.028	1.03	(0.97-1.09)	0.341
<31,573.35	84	14.1	511	85.9						
Type of health insurance										
Private	97	22.7	330	77.3	1.60	(1.06-2.42)	<0.001	1.08	(1.01-1.15)	0.019
Public	106	13.4	687	86.6						
Kindergarten attendance										
Yes	13	18.8	56	81.2	1.14	(0.69-1.90)	0.607	-	-	-
No	192	16.5	974	83.5						

PR: prevalence ratio; adj PR: adjusted prevalence ratio.

^a The sum of individuals is not always 1,237 because there are missing answers, but that represents less than 8% of all participants.