



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

DENISMAR BORGES DE MIRANDA

**TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR PNEUMONIA EM
IDOSOS NO BRASIL E O CONTEXTO DA VACINAÇÃO
PNEUMOCÓCICA**

Goiânia
2019

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

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), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

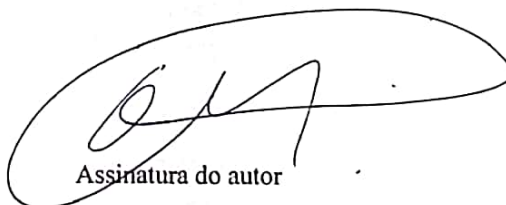
Nome completo do autor: Denismar Borges de Miranda

Título do trabalho: Tendência da mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil e o contexto da vacinação pneumocócica

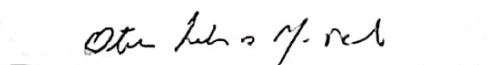
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO

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


Assinatura do autor

Ciente e de acordo:


Assinatura do orientador

Data: 12/06/2019.

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

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

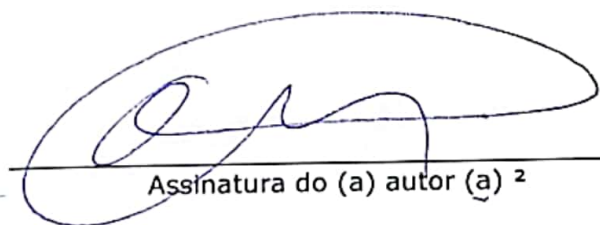
Nome completo do autor: *Denismar Borges de Miranda*

Título do trabalho: *Tendência da mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil e o contexto da vacinação pneumocócica.*

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

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


Assinatura do (a) autor (a) ²

Data: 16/08/22

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

² A assinatura deve ser escaneada.

DENISMAR BORGES DE MIRANDA

**TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR PNEUMONIA EM
IDOSOS NO BRASIL E O CONTEXTO DA VACINAÇÃO
PNEUMOCÓCICA**

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

Orientador: Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade

Goiânia
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Miranda, Denismar Borges de
Tendência da mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil e o
contexto da vacinação pneumocócica [manuscrito] / Denismar Borges de
Miranda. - 2019.
cxxi, 121 f.

Orientador: Prof. Otaliba Libânio de Moraes Neto; co-orientador Ana
Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós
Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2019.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

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

1. Vacina pneumocócica 10-valente. 2. Mortalidade. 3. Pneumonia.
4. Análise de série temporal interrompida.. 5. Efeito rebanho. I.
Moraes Neto, Otaliba Libânio de , orient. II. Título.

CDU 614

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

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: Denismar Borges de Miranda

Orientador: Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto

Membros titulares:

1. Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto (IPTSP-UFG)

2. Prof^a. Dr^a. Marília Dalva Turchi (IPTSP-UFG)

3. Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Marinho de Souza (FM-UFGM)

4. Prof^a. Dr^a. Ana Luiza Bierrenbach (IEP-HSL)

5. Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Sartori (FEN-UFMT)

Membros suplentes:

1. Prof. Dr. João Bosco Siqueira Junior (IPTSP-UFG)

2. Prof^a. Dr^a. Cristiana Toscano (IPTSP-UFG)

3. Prof^a. Dr^a. Ruth Minamisava (FEN-UFG)

4. Prof^a. Dr^a. Eliane Terezinha Afonso (FM-UFG)

Data: 12/06/2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
Rua 235, s/n – Setor Universitário - Goiânia/GO - CEP: 74.605-050
Fones: (62) 3209.6362 - 3209.6102 - Fax: (62) 3209.6363 - e-mail: ppgmtsp.ufg@gmail.com

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DENISMAR BORGES DE MIRANDA - Aos doze dias do mês de junho do ano de 2019 (12/06/2019), às 14h30min, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. OTALIBA LIBÂNIO DE MORAIS NETO, MARILIA DALVA TURCHI, MARIA DE FÁTIMA MARINHO DE SOUZA, ANA LUIZA BIERRENBACH E ANA LÚCIA SARTORI para, sob a presidência do primeiro, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de tese intitulada: **"Tendência da mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil e o contexto da vacinação pneumocócica"** em nível de DOUTORADO, área de concentração em: **EPIDEMIOLOGIA**, de autoria de **DENISMAR BORGES DE MIRANDA** discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pelo Orientador Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou o Candidato sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da tese que, em 30 minutos, procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu o Candidato, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1034/2014 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando o candidato **Aprovado** ou **Reprovado**:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto
Profa. Dra. Marília Dalva Turchi
Profa. Dra. Maria de Fátima Marinho de Souza
Profa. Dra. Ana Luiza Bierrenbach
Profa. Dra. Ana Lúcia Sartori

Aprovado / Reprovado

Aprovado

Aprovado

Aprovado

Aprovado

Aprovado

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o candidato Habilitado (Habilitado ou não Habilitado), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de DOUTOR EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, na área de concentração em EPIDEMIOLOGIA, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 17 h 04 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, MURILO ALVES GUEDES, secretário do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor. A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Tese:

Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto (IPTSP/UFG): *Otaliba Libânio de Moraes Neto*

Profa. Dra. Marília Dalva Turchi (IPTSP/UFG): *Marília Dalva Turchi*

Profa. Dra. Maria de Fátima Marinho de Souza (FM/UFMG): *Maria de Fátima Marinho de Souza*

Profa. Dra. Ana Luiza Bierrenbach (IEP/HSL): *Ana Luiza Bierrenbach*

Profa. Dra. Ana Lúcia Sartori (FE/UFMT): *Ana Lúcia Sartori*

Secretário da Pós-Graduação: *Muriilo Alves Guedes*

Dedico a Deus, meu grande mentor.

AGRADECIMENTOS

Neste, que é um dos momentos mais importantes e feliz da minha vida, quero agradecer as pessoas que caminharam comigo nesta jornada. Primeiramente devo compartilhar esta conquista com meu grande companheiro, Marco Aurélio, com meus pais, Ubiramar e Emília, meus irmãos, Denise e Ubimar, e meus sobrinhos. Agradeço a eles pelo apoio, educação, dedicação, incentivo e torcida. A vocês, em especial *in memoriam* ao grande paizão, obrigado por tudo.

À professora Cida, que me incentivou a trilhar os caminhos da epidemiologia.

À Dra. Ana Lúcia, minha co-orientadora, que ascendeu em mim a busca pelo conhecimento aprimorado e oportuno.

À Gabriela Policena, minha grande amiga e irmã que a pós-graduação me permitiu conhecer, obrigado por todo conhecimento aprimorado que foram fundamentais para entendermos quais as formas de análise que não dão certo.

Ao meu orientador, Dr. Otaliba Libânio, que, com sua serenidade, tranquilidade e conhecimento soube me conduzir a finalização desta tese.

Aos professores da pós-graduação do IPTSP e da MEDPUC Goiás, pelos ensinamentos e oportunidade de aprendizado fornecido.

A todos os meus colegas da Turma XVII da MEDPUC Goiás, pelo incentivo e auxílio durante essa jornada.

Aos membros da banca examinadora, que compartilharam comigo a finalização desta tese.

A Deus por me oportunizar conviver com tais pessoas.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de estudo.

TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR PNEUMONIA EM IDOSOS NO BRASIL E O CONTEXTO DA VACINAÇÃO PNEUMOCÓCICA

RESUMO

Pneumonia adquirida na comunidade é uma das doenças infecciosas mais comuns e é considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade na população idosa em todo o mundo. Estudos mostram impacto direto e indireto da vacina antipneumocócica 10-valente nas hospitalizações por pneumonia em diversos países. Há escasso conhecimento referente a este impacto na mortalidade em idosos no mundo e, até a presente data, sem evidências na população brasileira. Este estudo objetivou propor modelos de correção das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil e avaliar o impacto indireto da PCV-10, introduzida no calendário de vacinação infantil, nessas taxas. Trata-se de um estudo de série temporal das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos de 2005 a 2016. Para a análise de série temporal os modelos de previsão das taxas de pneumonia, caso a vacina não estivesse sido implementada, foram Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average (SARIMA) na presença de sazonalidade, Auto Regressive Integrated Moving Averages (ARIMA) quando havia somente tendência, e Autoregressive Moving Average (ARMA) na ausência de tendência e sazonalidade. A diferença percentual entre as taxas observadas e previstas foi calculada considerando significância estatística de 5%. Observou-se tendência crescente da mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil. A análise de série temporal interrompida mostrou que as taxas de mortalidade por pneumonia estimadas pelo estudo foram significativamente inferiores às previstas pelos modelos de análise. Provavelmente houve um impacto indireto da PCV-10 nos idosos. Na região Sudeste foi percebida uma diferença estatisticamente significativa entre a taxa observada e a prevista nas três faixas etária de idosos.

Palavras-chave: Vacina pneumocócica 10-valente. Mortalidade. Pneumonia. Idosos. Análise de série temporal interrompida. Vacinação. Efeito de rebanho.

TREND OF PNEUMONY MORTALITY IN ELDERLY IN BRAZIL AND THE CONTEXT OF PNEUMOCOCIC VACCINATION

ABSTRACT

Community-acquired pneumonia is one of the most common infectious diseases and is considered a major cause of morbidity and mortality in the elderly population worldwide. Studies show the direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal vaccine on hospitalizations for pneumonia in several countries. There is scarce knowledge regarding this impact on mortality in the elderly in the world and, to date, no evidence in the Brazilian population. This study aimed to propose models for correcting mortality rates due to pneumonia in the elderly in Brazil and to evaluate the indirect impact of PCV-10, introduced in the childhood immunization schedule, at these rates. This is a time-series study of mortality rates from pneumonia in the elderly from 2005 to 2016. For the time-series analysis, the models for predicting pneumonia rates, if the vaccine had not been implemented, were Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average (SARIMA) in the presence of seasonality, Auto Regressive Integrated Moving Averages (ARIMA) when there was only trend, and Autoregressive Moving Average (ARMA) in the absence of trend and seasonality. Percentage difference between observed and predicted rates were calculated, considering statistical significance of 5%. There was an increasing trend of mortality due to pneumonia in the elderly in Brazil. Interrupted time series analysis showed that the estimated pneumonia mortality rates from the study were significantly lower than those predicted by the analysis models. There was probably an indirect impact of PCV-10 on the elderly. In the Southeast region there was a statistically significant difference between the rates observed and the predicted in the three age groups of the elderly.

Keywords: 10-valent pneumococcal vaccine. Mortality. Pneumonia. Elderly. Interrupted time-series analysis. Vaccination. Herd effect.

APRESENTAÇÃO

Esta tese integra uma linha de pesquisa em doença pneumocócica, vinculada aos projetos de pesquisa ‘Tecnologias para avaliação do impacto de novas vacinas do Programa Nacional de Imunizações’ e ‘Avaliação da cobertura e adesão à novas vacinas introduzidas no Programa Nacional de Imunização’. Ambos projetos fazem parte de um grupo de pesquisa coordenado pela Profa. Dra. Ana Lúcia S. S. Andrade, formado por profissionais da área da saúde, professores e alunos da Universidade Federal de Goiás (UFG) e universidades parceiras. As informações e conhecimentos gerados até a presente data têm subsidiado programas de intervenção em saúde em todo o território nacional, em especial o Programa Nacional de Imunização.

Nesse contexto, os resultados da pesquisa estão apresentados sob forma de dois artigos: primeiro artigo - Modelos de correção das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil de 2005 a 2016, e segundo artigo - *Reduction of pneumonia mortality burden in older people in Brazil after 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction: an ecological study.*

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

Figura 1. Exemplo da estratégia realizada para o cálculo do fator de CBA para pneumonia em 60 anos e mais na região Sul em 2005	60
Figura 2. Tendência das taxas (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e infecção de trato respiratório inferior em idosos de 60 a 64 anos por região. Brasil, 2005 - 2016.....	61
Figura 3. Tendência das taxas (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e infecção de trato respiratório inferior em idosos de 65 a 79 anos por região. Brasil, 2005 - 2016.....	62
Figura 4. Tendência das taxas (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e infecção de trato respiratório inferior em idosos de 80 anos ou mais por região. Brasil, 2005 - 2016	63

Artigo 2

<i>Fig 1. Observed (black line) and predicted (red line) pneumonia mortality rates (per 100,000) per month post-vaccination in older individuals aged 60–64 years in Brazil and in different regions (2005–2016)</i>	<i>95</i>
<i>Fig 2. Observed (black line) and predicted (red line) pneumonia mortality rates (per 100,000) per month post-vaccination in older individuals aged 65–79 years in Brazil and in different regions (2005–2016)</i>	<i>96</i>
<i>Fig 3. Observed (black line) and predicted (red line) pneumonia mortality rates (per 100,000) per month post-vaccination in older individuals aged 80 years or more in Brazil and in different regions (2005–2016)</i>	<i>97</i>

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 - Taxas anuais (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e ITRi pelo GBD por grupo etário, região e ano. Brasil, 2005-2016	57
Tabela 2. Ajustes do modelo de regressão linear para as taxas anuais (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e ITRi pelo GBD por grupo etário, região e ano. Brasil, 2005-2016.....	58
Tabela S1 - Número de óbitos sem correção e corrigidos por pneumonia e ITRi pelo GBD por grupo etário de idosos, região e ano. Brasil, 2005-2016	64

Artigo 2

<i>Table 1. Adjustments of the linear regression model for the pneumonia mortality monthly rates (per 100,000) observed pre- (2005–2009) and post-vaccination (2011–2016) and predicted post-vaccination (2011–2016) by geographical location and age group.</i>	<i>78</i>
<i>Table 2. Observed and predicted post-vaccination mean of pneumonia mortality monthly rates (per 100,000), percentage variation and mean difference with respective confidence intervals, geographical location, and age group. Brazil, 2011–2016</i>	<i>81</i>
<i>Table S1. p-value of trend, seasonality, and adjustment parameter of Box-Jenkins model of in Brazil, regions, and states by age group.</i>	<i>98</i>
<i>Table S2. Observed and predicted post-vaccination mean of pneumonia mortality rates, percentage variation, and mean difference with respective confidence intervals, by state and age group. Brazil, 2011–2016.....</i>	<i>100</i>

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIC	Akaike Information Criteria
AR	Autorregressivo
ARIMA	Auto Regressive Integrated Moving Averages
ARMA	Autoregressive Moving Average
CBA	Correção Busca Ativa
CBAR	Correção Busca Ativa mais Reassignação
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID-10	10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CRIEs	Centros de Referências em Imunobiológicos Especiais
DO	Declaração de Óbito
DP	Doença Pneumocócica
EQM	Erro quadrático médio
EUA	Estados Unidos da América
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GBD	Global Burden Disease
GC	<i>Garbage codes</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de 95% de confiança
IHME	Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde
ITRi	Infecção do Trato Respiratório Inferior
MA	Médias Móveis
MS	Ministério da Saúde
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PCV	Vacina Pneumocócica Conjugada
PCV-10	Vacina Pneumocócica Conjugada 10-valente
PCV-13	Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente
PCV-7	Vacina Pneumocócica Conjugada 7-valente
PNI	Programa Nacional de Imunização
PNM	Pneumonia
PPV-23	Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23-valente
PSI	Pneumonia Severity Index
SARIMA	Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average
SC	Sem Correção
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
UF	Unidade da Federação
VP	Variação Percentual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 PATOGÊNESE DA PNEUMONIA BACTERIANA.....	16
1.2 EPIDEMIOLOGIA DA PNEUMONIA.....	16
1.3 FATORES DE RISCO PARA PNEUMONIA	17
1.4 SOBREVIVÊNCIA EM IDOSOS APÓS PNEUMONIA	18
1.5 O CONTEXTO DA VACINAÇÃO ANTIPNEUMOCÓCICA	19
1.6 PROTEÇÃO COLETIVA/REBANHO	21
1.7 FONTE DE BASE DE DADOS SECUNDÁRIOS PARA MORTALIDADE	22
 2 JUSTIFICATIVA.....	 25
 3 OBJETIVOS	 27
3.1 ARTIGO 1.....	27
3.2 ARTIGO 2.....	27
 4 MÉTODOS	 28
4.1 ARTIGO 1	28
4.2 ARTIGO 2	30
 5 RESULTADOS.....	 38
5.1 ARTIGO 1 - MODELOS DE CORREÇÃO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR PNEUMONIA EM IDOSOS NO BRASIL DE 2005 A 2016	38
Resumo	39
Introdução.....	40
Método.....	42
Resultados	45
Discussão	46
Conclusão	50
Referências	50
Apêndice	64

5.2 ARTIGO 2 - <i>REDUCTION OF PNEUMONIA MORTALITY BURDEN IN OLDER PEOPLE IN BRAZIL AFTER 10-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE INTRODUCTION: AN ECOLOGICAL STUDY</i>	66
Abstract	67
Introduction	67
Materials and Methods	69
Results	76
Discussion	81
Conclusion.....	85
References	86
Supporting information	94
 6 DISCUSSÃO	 103
7 CONCLUSÃO	106
REFERÊNCIAS	107
 ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	 116
ANEXO B - TABELA A1. ERROS QUADRÁTICOS MÉDIOS ENTRE TAXA (OBSERVADA E PREDITA) DA MORTALIDADE POR PNEUMONIA EM IDOSO COM 60 ANOS OU MAIS NO BRASIL, 2005 A 2016.....	120
ANEXO C - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2 - REVISTA PLOS ONE	121

1 INTRODUÇÃO

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é descrita como uma infecção aguda do parênquima pulmonar que ocorre no ambiente extra hospitalar. Frequentemente de natureza bacteriana, a PAC é associada a evidências clínicas e/ou radiológicas de áreas pulmonares consolidadas. Apesar dos grandes avanços na área de saúde em relação à prevenção e tratamento, a PAC continua apresentando altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (BLACK *et al.*, 2010; FAVERIO *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2016; MANDELL *et al.*, 2007; SIMONETTI *et al.*, 2014; SONEJI; METLAY, 2011; WELTE; TORRES; NATHWANI, 2012). É a principal causa de morte por infecção nos Estados Unidos da América (EUA) e em toda a Europa (BLASI *et al.*, 2012; STEEL *et al.*, 2013). Também é associada ao aumento das taxas de hospitalização, tempo de internação prolongado e complicações graves (WELTE; TORRES; NATHWANI, 2012).

1.1 Patogênese da pneumonia bacteriana

A colonização das vias aéreas superiores, mediada através da interação de adesinas localizadas na superfície bacteriana com o epitélio respiratório, é pré-requisito para disseminação da bactéria para as áreas inferiores. A virulência da bactéria é fator determinante para sua disseminação para os demais órgãos (STEEL *et al.*, 2013).

A infecção por PAC ocorre quando os mecanismos de defesa imunológica inata do hospedeiro são superados pelos microrganismos patogênicos. A resposta inflamatória ineficaz, em conjunto com as toxinas bacterianas, predispõe à síndrome do desconforto respiratório agudo/lesão pulmonar aguda. Esta, por sua vez, também promove a disseminação extrapulmonar dos patógenos e seus produtos pro-inflamatórios, que levam a uma resposta inflamatória sistêmica com consequente disfunção endotelial e estado pró-coagulante. As consequências incluem o desenvolvimento de eventos coronarianos agudos, choque séptico e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (FELDMAN; ANDERSON, 2015; STEEL *et al.*, 2013).

1.2 Epidemiologia da pneumonia

Mundialmente as doenças do trato respiratório inferior são consideradas um problema de saúde pública, representando as principais causas de morbimortalidade em todas as idades.

Em 2013 ocorreram aproximadamente 2,6 milhões de mortes por essa causa em todo o mundo. É considerada a quinta causa de morte em geral e a principal causa infecciosa de morte em crianças menores de cinco anos (GBD 2015 LRI COLLABORATORS, 2017). O mesmo panorama das doenças do trato respiratório inferior é observado no Brasil. A pneumonia é a segunda causa de morte dentro desse grupo, com 61% das mortes de indivíduos acima de 70 anos (CORRÊA *et al.*, 2009).

A incidência de PAC aumenta com a idade, atingindo 25 a 35 casos por 1.000 habitantes por ano na população com 65 anos ou mais (GONZÁLEZ-CASTILLO *et al.*, 2014; WELTE; TORRES; NATHWANI, 2012). A maior incidência e gravidade ocorrem nos extremos da vida, ou seja, em crianças menores de cinco anos e em idosos com 65 anos ou mais (GBD 2015 LRI COLLABORATORS, 2017; TORRES, 2014).

No Reino Unido taxa de letalidade da PAC em adultos menores de 65 anos de idade foi de 5,6%, enquanto em maiores de 85 anos essa taxa aumentou para 47,2% (TROTTER *et al.*, 2008). Ainda no mesmo estudo, a mortalidade foi 12 vezes maior nos primeiros 30 dias de hospitalização para idosos com 85 anos ou mais, quando comparada aos adultos com idade menor de 65 anos. Estudo realizado na Espanha mostrou incidência de 11,6/1.000 para indivíduos imunocompetentes e 30,9/1.000 para imunocomprometidos (VILA-CORCOLES *et al.*, 2009). O estudo também mostrou uma associação entre idade e incidência de PAC, sendo 10,0/1.000 para indivíduos entre 65-74 anos; 16,9/1.000 para 75-84 anos; e 29,4/1.000 para indivíduos com 85 anos ou mais.

Entre as causas mais comuns de PAC bacteriana se destacam os agentes etiológicos *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Chlamydophila pneumoniae* que, em conjunto, representam mais de 80% de todos os casos (STEEL *et al.*, 2013). Deste percentual, o pneumococo é, sem dúvida, o mais frequente (SAID *et al.*, 2013; SIMONETTI *et al.*, 2014; SONEJI; METLAY, 2011; STEEL *et al.*, 2013).

1.3 Fatores de risco da pneumonia

Os principais fatores de risco para PAC são: envelhecimento, hospitalizações prévias, estilo de vida, doenças crônicas subjacentes, uso prévio de antibióticos, tabagismo, estado nutricional, *status* socioeconômico e infecções por vírus da imunodeficiência humana (HIV) concomitante (BAQUI *et al.*, 2018; CORDEIRO; MARTINS, 2018; STEEL *et al.*, 2013).

Um estudo de coorte realizado com 11.241 indivíduos com 65 anos ou mais na Espanha encontrou, como principal fator de risco para PAC, a presença de internações

anteriores por PAC nos dois últimos anos do início da coorte. Nesse estudo observou-se razão de risco igual a 3,81 (IC 95%: 2,64-5,51) comparada com indivíduos que não haviam sido hospitalizados por PAC nos últimos dois anos (VILA-CORCOLES *et al.*, 2009). Chama a atenção também que a razão de risco para PAC aumenta com os estratos de idade, sexo masculino, uso de corticosteroides, doenças pulmonares e cardíacas crônicas (CORDEIRO; MARTINS, 2018; SIMONETTI *et al.*, 2014; VILA-CORCOLES *et al.*, 2009).

Altas frequências de PAC na população idosa têm sido associadas às alterações fisiológicas comuns do envelhecimento – tais como redução do reflexo da tosse, transporte mucociliar e deficiência do sistema imunológico inata e adquirida; maior probabilidade de situações clínicas existentes, como disfagia, desnutrição e institucionalização; e doenças crônicas – como diabetes mellitus, neoplasia, doença pulmonar obstrutiva, insuficiência cardíaca e renal (BAQUI *et al.*, 2018; BORDON *et al.*, 2010; CORDEIRO; MARTINS, 2018; GONZÁLEZ-CASTILLO *et al.*, 2014; SIMONETTI *et al.*, 2014; VILA-CORCOLES *et al.*, 2009).

Embora a carga global de doença pneumocócica (DP) entre crianças esteja bem estabelecida (ANDRADE *et al.*, 2012), para a população idosa a causa da DP ainda carece de investigações, o que impede a formulação de políticas de cunho preventivo direcionadas a esta população (SAID *et al.*, 2013). Na contramão do observado em crianças, no Brasil a carga de morbidade hospitalar e de mortalidade por pneumonia em adultos e idosos parece estar aumentando. O que sugere que as campanhas de vacinação não estão modificando essas tendências de crescimento (ANDRADE *et al.*, 2017).

O aumento das internações hospitalares em idosos gera um gasto financeiro elevado em todo o mundo (WELTE; TORRES; NATHWANI, 2012). Os gastos relacionados ao tratamento da PAC e os altos índices de morbidade e mortalidade justificam a necessidade de mais incentivos destinados à pesquisa, produção e introdução, nos esquemas vacinais, de novos imunobiológicos efetivos nessa população em específico (ANDRADE *et al.*, 2017; WELTE; TORRES; NATHWANI, 2012).

1.4 Sobrevida em idosos após pneumonia

Em longo prazo observam-se altas taxas de mortalidade nos indivíduos que sobreviveram à PAC. Em estudo de coorte realizado na Holanda observou-se que a mortalidade foi maior em pacientes com diagnóstico de PAC com percentuais de 17%, 43% e 53%, com um, cinco e sete anos de seguimento, respectivamente, quando comparados com a população

de referência (sem PAC). Este grupo apresentou percentuais iguais a 4%, 19% e 24%, respectivamente (BRUNS *et al.*, 2011). Nos EUA a taxa de mortalidade de 32% ao longo de 10 anos foi constatada em sobreviventes de PAC, tendo esta taxa aumentado de forma diretamente proporcional com a gravidade da doença pneumocócica (avaliado pelo PSI - Pneumonia Severity Index). Esse índice é composto por 20 itens, que incluem características demográficas, comorbidades, alterações laboratoriais, alterações radiológicas e achados do exame físico no momento da hospitalização. É classificado em cinco grupos com base no risco de mortalidade, sendo que as classes I, II, III, IV e V apresentam os seguintes percentuais de morte em 10 anos: 0,1%, 0,7%, 0,9%, 9,3% e 27%, respectivamente (SANDVALL; RUEDA; MUSHER, 2013).

Os fatores: doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, câncer, demência, reinternação no prazo de 30 dias da alta hospitalar e residir em lar para idosos foram associados às altas taxas de mortalidade no primeiro ano após hospitalização por PAC (ADAMUZ *et al.*, 2014). Observou-se ainda, neste mesmo estudo, que a incidência da mortalidade aumentou 50% quando quatro ou mais destes fatores de risco estavam presentes ($p < 0,001$).

A sobrevida de pacientes com PAC é menor do que a de pacientes que não apresentam PAC ou apresentam outras doenças (BORDON *et al.*, 2010; JOHNSTONE *et al.*, 2008). Pacientes classificados como pneumonia grave (PSI Classe IV e V) no momento da hospitalização apresentam 25% de mortalidade no primeiro ano após a alta hospitalar (SLIGL *et al.*, 2011). A sobrevida de pacientes idosos com pneumonia pneumocócica foi avaliada em uma coorte nos EUA, sendo observado que 12.2% dos pacientes morreram no primeiro mês de internação e que o aumento da mortalidade no decorrer dos 10 anos esteve associado à gravidade da doença pneumocócica (PSI elevado) no momento da hospitalização (SANDVALL; RUEDA; MUSHER, 2013).

1.5 O contexto da vacinação antipneumocócica

Existem dois tipos de vacinas antipneumocócicas licenciadas para uso no Brasil: a vacina polissacarídica e as conjugadas. A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (PPV-23) foi licenciada em 1983 e inclui os seguintes 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; é indicada para crianças maiores de dois anos e adultos pertencentes a grupos especiais – idosos com 60 anos de idade quando internados em hospitais, residentes instituições fechadas ou povos indígenas (BRASIL, 2014). Com a finalidade de aumentar a imunogenicidade da vacina e induzir memória duradoura, foi adicionado o componente de proteína carreadora polissacarídica, dando origem

à vacina pneumocócica conjugada (PCV) (RUSSELL *et al.*, 2010). Os sorotipos que compõem estas vacinas são os de maior relevância epidemiológica na distribuição das doenças pneumocócicas no mundo (BRASIL, 2014). A primeira PCV desenvolvida foi a 7-valente (PCV-7) que contém os sorotipos: 4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C e 6B conjugados com a proteína carreadora variante não tóxica da toxina diftérica. Entre os anos de 2001 e 2010, no Brasil, foi a única vacina disponível na rede privada e nos Centros de Referências em Imunobiológicos Especiais (CRIES) (BRASIL, 2014).

Com o intuito de ampliar a cobertura dos sorotipos contidos na PCV-7 visando maior redução da morbimortalidade pelo pneumococo, alguns anos depois uma segunda geração de vacinas conjugadas foi desenvolvida (10 e 13 valente) (WHO PUBLICATION, 2012). A 10-valente (PCV-10) foi licenciada em 2009 e utiliza dois carreadores: proteína D do *Haemophilus influenzae* e os toxóides diftérico e tetânico, além do fosfato de alumínio como adjuvante (CHEVALLIER *et al.*, 2009). É composta pelos sorotipos contidos na PCV-7 mais 1, 5 e 7F (PRYMULA; SCHUERMAN, 2009), sendo o sorotipo 1 de grande importância, uma vez que está associado a um pior desfecho da doença pneumocócica (BRANDILEONE *et al.*, 2018). No Brasil a PCV-10 foi introduzida pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) no período de março a setembro de 2010, tendo sido disponibilizada a todas as crianças menores de dois anos com esquema de três doses e um reforço (BRASIL, 2010). A cobertura tem sido satisfatória desde sua implementação e com aumento progressivo, passando de 81,65% em 2011 para 95,00% em 2016 (BRASIL, 2018).

A 13-valente (PCV-13) substituiu a PCV-7 a partir de 2010 nos Estados Unidos e em alguns países da Europa. Além dos sorotipos presentes na PCV-10, outros três sorotipos foram adicionados (3, 6A e 19A), em especial o sorotipo 3, mais comum em adultos. Assim, a vacina protege contra os sete tipos de pneumococo e mais seis sorotipos causadores da meningite, pneumonia e otite média aguda – que é mais frequente nas crianças em todo o mundo (BRYANT *et al.*, 2015). Recente pesquisa realizada no Brasil tem enfatizado a circulação do sorotipo 19A em idosos com doença pneumocócica (DP) (BRANDILEONE *et al.*, 2018; CHRISTOPHE *et al.*, 2018).

A utilização das vacinas PCV tem contribuído globalmente para aumentar a proteção direta para a DP em lactentes e em crianças menores de dois anos, além de proporcionar diminuição da circulação dos sorotipos contidos nas vacinas, auxiliando, assim, na proteção coletiva/imunização por rebanho (AFONSO *et al.*, 2013; ANDRADE *et al.*, 2017; HICKS *et al.*, 2007; KUHLMANN; VON DER SCHULENBURG, 2017; LOO *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2016; SIMONSEN *et al.*, 2011; VADLAMUDI; CHEN; MARRA, 2018).

1.6 Proteção coletiva/rebanho

O pneumococo é a principal causa de morte em crianças em todo o mundo (SAID *et al.*, 2013; SIMONETTI *et al.*, 2014; SONEJI; METLAY, 2011; STEEL *et al.*, 2013). As crianças são o principal reservatório deste agente etiológico, aproximadamente 60% de taxa de portadores. Ações como vacinação nesta faixa etária têm efeitos benéficos na população em geral devido à diminuição na circulação de pneumococo, acarretando proteção indireta de indivíduos não vacinados (BLASI *et al.*, 2012; HARBOE *et al.*, 2014; HICKS *et al.*, 2007; SIMONSEN *et al.*, 2011; VADLAMUDI; CHEN; MARRA, 2018). A vacinação de crianças na comunidade interrompe a cadeia de transmissão dos sorotipos contidos na vacina. O que amplia a imunização em crianças acima da faixa etária imunizada, incluindo também os adultos com risco substancial de doença pneumocócica – como os infectados pelo HIV e idosos não vacinados (COHEN *et al.*, 2010; HARBOE *et al.*, 2014; SIMONSEN *et al.*, 2011; VADLAMUDI; CHEN; MARRA, 2018).

A diminuição da circulação de sorotipos vacinais pela vacinação devido às altas coberturas vacinais nos principais portadores do patógeno é responsável pela proteção, de forma indireta, das pessoas em idades fora da população alvo de vacinação. Esse efeito indireto da vacinação é também denominado de ‘efeito de rebanho’ ou simplesmente ‘imunidade de rebanho’. Ele reduz a circulação de agentes infecciosos entre grupos susceptíveis (METCALF *et al.*, 2015). Um exemplo clássico do efeito de rebanho foi o impacto na erradicação da varíola (HICKS *et al.*, 2007).

Em relação ao custo-efetividade da vacina antipneumocócica, o efeito de rebanho é bastante estudado em países desenvolvidos. Levando-se em conta o alto custo das vacinas conjugadas, a imunidade de rebanho representa uma economia considerável (RUBIN *et al.*, 2010). Cerca de 90% das internações hospitalares evitáveis em países desenvolvidos ocorrem em adultos não imunizados, protegidos potencialmente pelo bloqueio vacinal às cepas contidas na vacina (SIMONSEN *et al.*, 2011).

Pesquisas realizadas em países em desenvolvimento, como em algumas regiões da África, mostraram que a introdução da vacina antipneumocócica reduziu a transmissão de sorotipos vacinais. Por exemplo: a introdução da PCV-7 em Gâmbia (KUHLMANN; VON DER SCHULENBURG, 2017) e na África do Sul (NZENZE *et al.*, 2013) reduziu o estado portador de sorotipo vacinais em crianças e adultos não imunizados na comunidade. Na mesma direção, a introdução da PCV-10 no Quênia, onde houve diminuição de sorotipos vacinais em

nasofaringe não apenas em crianças imunizadas, mas também nas não imunizadas e em adultos (HAMMITT *et al.*, 2014).

1.7 Fonte de bases de dados secundários para mortalidade

Os sistemas de informação em saúde do Brasil apresentaram aumento de cobertura e da qualidade do registro das causas de morte nas últimas décadas graças à contribuição de estudos epidemiológicos utilizando dados secundários do Sistema Único de Saúde (SUS) (MALTA; SILVA; BARBOSA, 2011; SGAMBATTI *et al.*, 2015). Condições como acesso público, aumento da qualidade das bases, continuidade dos sistemas, aumento de cobertura, redução do tempo de disponibilização e qualidade da informação possibilitam o uso dos mesmos para estudos de monitoramento e avaliação de intervenções, tais como a introdução de novos imunobiológicos em uma área geográfica (BITTENCOURT; CAMACHO; LEAL, 2006). Uma das bases de dados mais utilizadas é o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), criado e implementado no Brasil em 1975 (FRIAS *et al.*, 2017). Os dados do SIM são provenientes das declarações de óbitos (DO) preenchidas por médicos atestantes da causa do óbito. Estas são codificadas, desde 1996, conforme a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, que está em sua 10ª Revisão (CID-10) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). O SIM é uma das principais fontes de estatísticas vitais no Brasil. Por meio dele o monitoramento do estado de saúde das populações, a identificação de grupos de risco, a avaliação dos serviços, a definição e a implementação de políticas públicas são concretizadas (FRANÇA *et al.*, 2008; FRIAS *et al.*, 2017; GBD 2015 LRI COLLABORATORS, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Dentre as principais limitações apresentadas pelo SIM ressalta-se o alto percentual de óbitos com causa básica classificada com códigos pouco úteis, denominados de *garbage codes* (GC) (ISHITANI *et al.*, 2017). Desses GC, destacam-se os códigos inespecíficos inseridos nos demais capítulos da CID-10, que ainda apresentam altos percentuais, e o grupo de causas mal definidas (cap. XVIII – CID-10), que reduziram muito no Brasil a partir do ano de 2005. A pneumonia não especificada (CID-10: J18.9) está entre as principais causas de óbito classificadas como GC. Esse grupo é responsável por um diagnóstico de causa básica de morte impreciso e pouco útil para a saúde pública, dificultando o tratamento e a sumarização em pesquisas epidemiológicas (NAGHAVI *et al.*, 2010; SILVA FILHO; BUSH, 2002). O diagnóstico de pneumonia tem que ser qualificado, de forma a permitir a especificação etiológica, se é ou não a causa básica do óbito ou se é uma causa intermediária do óbito. Essas

questões são mais complexas para idosos com comorbidades (ISHITANI *et al.*, 2017; POLICENA, 2018).

Existem evidências de subnotificação e de superestimação dos casos (CORRÊA *et al.*, 2017). Esforços são realizados, particularmente pelo Ministério da Saúde (MS) para melhoria da cobertura e da qualidade do preenchimento da DO. Destacam-se as ações voltadas para a redução dos GC, como: expansão da rede de Serviço de Verificação de Óbitos (SVO), a vigilância de óbitos, o preenchimento de formulários de autópsia verbal, a produção de tecnologias de educação para a formação de médicos em instituições de ensino e em grandes hospitais do País e o treinamento de médicos para o correto preenchimento da DO em hospitais de grande porte nas capitais brasileiras (BATISTA FILHO; CRUZ, 2015; BRASIL, 2018; FRANÇA *et al.*, 2014; SOUZA; FRANÇA; CAVALCANTE, 2017).

No cenário da subnotificação um importante estudo realizado pelo MS em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz é a pesquisa ‘Busca ativa de óbitos e nascimentos’ (ALMEIDA; SZWARCOWALD, 2017; BRASIL, 2018). Ela teve como objetivo estimar a cobertura do SIM a partir da coleta de informações de óbitos nas seguintes fontes de dados: hospitais, cemitérios não oficiais, unidades básicas de saúde, cartórios de registro civil, e outros. Outra iniciativa importante para a identificação da causa da morte foi a criação dos formulários de autópsias verbais para aplicação nos óbitos com causas mal definidas nas áreas com maiores percentuais no Brasil (BRASIL, 2018; SZWARCOWALD *et al.*, 2011). Adicionalmente, outros estudos utilizam as bases de dados disponíveis para recuperação da causa básica de morte, por meio do *linkage* de registros, diminuindo, assim, os erros de codificação. Um exemplo são os estudos de *linkage* entre as bases de dados do SIM e do Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH-SUS) (CASCÃO *et al.*, 2016; JORGE *et al.*, 2012; POLICENA, 2018).

Um estudo realizado no Brasil em 2010, que investigou 29.486 óbitos notificados por causas mal definidas pelo SIM, constatou que 65,5% destes foram reclassificados em causas definidas (FRANÇA *et al.*, 2014). Dados semelhantes foram observados em pesquisa realizada em Goiânia sobre a confiabilidade das causas básicas de óbito por câncer utilizando procedimento de *linkage* entre o SIM e o registro de câncer de base populacional para os anos de 2000 a 2005, cuja reclassificação foi de 67% dos casos de neoplasias após cruzamento entre os dois bancos (OLIVEIRA *et al.*, 2014). Recente um estudo realizado a partir do pareamento do SIM com o SIH-SUS conseguiu redistribuir 17,4% dos óbitos inicialmente registrados por pneumonia para outras causas (POLICENA, 2018).

Ao longo dos anos vem se observando redução importante do grupo de causas mal definidas, principalmente nas regiões Norte e Nordeste do País (OLIVEIRA *et al.*, 2014). No

entanto, os percentuais elevados dos demais GC se apresentam, atualmente, como o principal desafio para o aprimoramento do SIM (FRIAS *et al.*, 2017).

2 JUSTIFICATIVA

A população idosa tem aumentado exponencialmente nas últimas décadas e as tendências atuais indicam aumento ainda maior desta população (FAVERIO *et al.*, 2014), o que tem contribuído para as altas taxas de morbidade e mortalidade de PAC nesta população em nível mundial (ANDRADE *et al.*, 2017; BLACK *et al.*, 2010; BRUHN *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2016; SONEJI; METLAY, 2011).

Apesar dos avanços observados no SIM, persistem limitações que repercutem na subnotificação e erros de codificação da causa básica do óbito. Fatos que têm impulsionado a realização de pesquisas que visam identificar, quantificar e minimizar tais deficiências do sistema, corroborando com o compromisso assumido com as metas de desenvolvimento do milênio em mensurar indicadores de saúde com maior fidedignidade (MURRAY *et al.*, 2010). Acredita-se que pesquisas direcionadas ao aperfeiçoamento do SIM poderiam contribuir para melhorar as estimativas das taxas de mortalidade por pneumonia no Brasil, com valores mais próximos do real. Ademais, o conhecimento de estimativas mais robustas subsidia a implementação de intervenções. É neste contexto que se insere a imunização da população idosa no Brasil.

O Brasil foi o primeiro país a introduzir a PCV-10 na rotina de imunização infantil. Essa estratégia foi em resposta às altas cargas de pneumonia em crianças no País (ANDRADE *et al.*, 2011). Alguns estudos já foram realizados objetivando avaliar o impacto direto e indireto da imunização infantil na morbidade hospitalar por pneumonia e doença pneumocócica invasiva (AFONSO *et al.*, 2013; ANDRADE *et al.*, 2017; BRANDILEONE *et al.*, 2018; DOMINGUES *et al.*, 2014; HAUSDORFF *et al.*, 2013). Há escassez de estudos que tenham avaliado o impacto indireto na PCV-10 na mortalidade por pneumonia em idosos no mundo (HARBOE *et al.*, 2014; HICKS *et al.*, 2007; SIMONSEN *et al.*, 2011; VADLAMUDI; CHEN; MARRA, 2018). O efeito indireto da introdução da PCV-10 no calendário de imunização infantil na mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil ainda não é conhecido.

O crescente aumento da sobrevida da população brasileira traz, como desafio, a identificação de estratégias que contribuam para a qualidade de vida da população idosa do País. Considerando que a PAC é uma das principais causas de morte em idosos, este estudo possibilitou avaliar o impacto indireto da vacinação infantil como a PVC-10 na mortalidade por pneumonia em idosos e identificar possível imunização de rebanho. Estudos que avaliam o impacto da vacinação do PNI dos países possibilitam a avaliação da estratégia implementada

para interromper a transmissão das doenças imunizáveis e, assim, reduzir custos para os sistemas de saúde (WHO PUBLICATION, 2012).

3 OBJETIVOS

3.1 Artigo 1

Estimar a carga da mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil utilizando diferentes metodologias de correção das taxas.

3.2 Artigo 2

Avaliar o impacto indireto da introdução da PCV-10 no calendário de imunização infantil na redução da mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil.

4 MÉTODOS

4.1 ARTIGO 1 – MODELOS DE CORREÇÃO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR PNEUMONIA EM IDOSOS NO BRASIL DE 2005 A 2016

4.1.1 Desenho, local e população do estudo

Estudo ecológico de séries temporais baseado nas declarações de óbitos informadas no Sistema de Informações de Mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM-SUS) do Brasil, entre os anos de 2005 e 2016. Foram selecionados todos os óbitos ocorridos entre idosos com 60 anos ou mais de idade e que apresentavam, como causa básica, a pneumonia (CID-10: J12-J18).

As estimativas da população residente por regiões do Brasil (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul), segundo o grupo etário (60-64, 65-79 e 80 anos ou mais), no período do estudo (2005-2016), foram obtidas através de interpolação exponencial populacional. Para isso foram consideradas as estimativas censitárias de 2000 e de 2010 disponíveis na plataforma *online* do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), fazendo-se a referência delas para primeiro de julho de cada ano da série (BRASIL, 2018).

4.1.2 Estratégias de correção dos óbitos

As taxas de mortalidade de pneumonia por 100 mil habitantes sem correção (SC) foram calculadas utilizando o número de óbito registrado no SIM como numerador e a população residente para mesma região, grupo etário e período, como denominador. O passo seguinte foi a correção das taxas por meio de duas estratégias de correção: a) busca ativa (CBA) e b) busca ativa mais redistribuição (CBAR).

Para a primeira estratégia, CBA, foi estimado o número de óbitos subnotificados por pneumonia para os grupos etários do estudo. No cálculo do número de óbitos por grupo etário de 60-64 anos e de 65-79 anos foi utilizada uma proporção baseada na faixa etária de 60-79 anos da pesquisa busca ativa (BRASIL, 2018). Mesma condição foi adotada para a proporção de pneumonia (CID-10: J12-J18) subnotificada em relação aos óbitos de doenças do aparelho respiratório (cap. X – CID-10). Estas estimativas tiveram como referência o número de óbitos notificados no SIM. A partir do conhecimento do número de óbitos subnotificados por

pneumonia para o período (2005 a 2013), por grupo etário (60-64 anos, 65-79 anos e 80 anos ou mais) e por regiões do Brasil foi possível calcular o fator de CBA para os anos de 2005 a 2013. De forma complementar, o modelo de regressão linear foi adotado para projetar o fator de CBA de 2014 a 2016. Este fator de correção anual foi aplicado nas taxas sem correção.

A segunda estratégia, fator de correção dos dados de mortalidade por pneumonia registrados no SIM, foi realizada com base nos resultados do estudo sobre redistribuição da causa básica do óbito utilizando o pareamento de dados entre o SIM e SIH-SUS de 2008 a 2013 (POLICENA, 2018). Nessa foram utilizadas informações dos diagnósticos da internação hospitalar para a revisão causa de óbito após a aplicação das regras de seleção de causa básica de óbito, levando-se em conta os diagnósticos da internação registrados na Autorização de Internação Hospitalar (AIH) diferentes de pneumonia. Nesse método de correção da causa básica considerou-se que um diagnóstico específico, registrado no diagnóstico principal da AIH, compatível como uma causa básica de morte, fosse alocado na parte I do atestado de óbito como uma nova causa de óbito, para ser considerada nas regras de seleção de causa básica do programa Seletor de Causa básica do SIM. Funcionando como se o diagnóstico da internação hospitalar constasse como mais uma causa listada na parte I da DO. Esse processo está denominado como redistribuição da causa básica de morte no decorrer desta tese.

O modelo de regressão linear também foi adotado para projetar este fator de correção para os anos de 2005 a 2007 e 2014 a 2016. Assim, para a taxa CBAR levou-se em consideração as duas estratégias anteriores e esta foi aplicada nas taxas anuais SC.

Adicionalmente, como estratégia de checagem do modelo proposto de correção da taxa de mortalidade por pneumonia em idosos, foi calculada a taxa de mortalidade por infecção do trato respiratório inferior (ITRi) utilizando as estimativas de óbitos do Projeto Global Burden Disease (GBD) (GBD 2015 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS, 2016) coordenado pelo Instituto de Métrica e Avaliação em Saúde (IHME) da Universidade de Washington, em Seattle (EUA). A estimativa por regiões brasileiras foi possível devido acordo de cooperação entre o Ministério da Saúde do Brasil e o IHME para a produção dos indicadores de Carga Global de Mortalidade para as unidades da federação (UF). Detalhes metodológicos do GBD estão disponíveis em outras publicações do grupo, que atualiza seus procedimentos e conceitos desde a primeira publicação (MURRAY; LOPEZ, 1996). Como as estimativas do número de óbitos por ITRi do GBD (CID-10: A48.1, A70, J09-J15.8, J16-J16.9, J20-J21.9 e P23.0-P23.4) estão disponíveis na página *online* do IHME por UF brasileira, por ano e grupo etário, calculou-se o número de óbitos por região a partir da soma das UF (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2018).

Assim, a taxa de mortalidade GBD foi calculada adotando, como numerador, a estimativa de óbitos por ITRi e, como denominador, a mesma população já descrita anteriormente, por região, grupo etário e ano.

4.1.3 Comportamento da série

Para a análise da tendência da mortalidade por pneumonia SC, CBA, CBAR e ITRi-GBD foram realizados diagramas de dispersão entre os coeficientes e os anos de estudo objetivando visualizar a função que poderia expressar relação entre eles. A partir dessa relação foi possível escolher o modelo de regressão linear simples ($Y = \beta_0 + \beta_1 X$) que, além de seu poder estatístico, permite definir uma função de previsão (LATORRE; CARDOSO, 2001). Neste modelo, β_0 é o coeficiente anual médio e β_1 é coeficiente de efeito linear (velocidade). Para modelagem os coeficientes de mortalidade foram considerados como variável dependente (eixo Y) e os anos da série do estudo como variável independente (eixo X). Para os ajustes desses modelos foram verificadas pressuposições clássicas, como normalidade, independência e homocedasticidade dos resíduos (LATORRE; CARDOSO, 2001). O teste de Durbin-Watson foi usado para observar a autocorrelação entre os resíduos. Adotou-se, como medida de precisão do modelo, a utilização do coeficiente de determinação (R^2). Considerou-se tendência significativa aquela cujo modelo estimado obteve coeficiente de regressão significativo ($p < 0,05$).

4.1.4 Aspectos éticos

O estudo foi realizado atendendo os preceitos éticos da resolução 466 de 12 dezembro de 2012 (BRASIL, 2012) e após sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFG, processo número 162.532 (Anexo A). Devido à utilização de bases de dados de abrangência nacional sem a identificação nominal dos sujeitos da pesquisa, o CEP dispensou a obrigatoriedade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2 ARTIGO 2 – REDUÇÃO DA CARGA DE MORTALIDADE POR PNEUMONIA EM IDOSOS NO BRASIL APÓS INTRODUÇÃO DA VACINA PCV-10

4.2.1 Desenho e período do estudo

Para avaliar o impacto indireto da introdução da PCV-10 da mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil conduziu-se um estudo ecológico de série temporal interrompida comparando as taxas nos períodos pré-vacinação (janeiro de 2005 a dezembro de 2009) e pós-vacinação (janeiro de 2011 a dezembro de 2016). O ano de 2010 foi excluído da análise por ter sido o ano de introdução da PCV-10.

4.2.2 Local de estudo e população

No estudo foram utilizados dados de todas as regiões do Brasil. A estimativa populacional no País para o ano de 2010 era de 190 milhões de pessoas (BRASIL, 2018). A população de estudo foi a população de idosos com 60 anos ou mais, residentes nas UF brasileiras, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2016 (BRASIL, 2003).

4.2.3 Intervenção avaliada

A intervenção estudada foi a introdução da vacina PCV-10 no PNI do Brasil, no período de março a setembro de 2010. A vacina é ofertada gratuitamente para a população alvo, sendo que até 2015 o público alvo eram as crianças com até dois anos incompletos – denominado esquema vacinal 3+1, onde é ministrada uma dose aos dois, aos quatro e aos seis meses de idade e um reforço entre 12 e 15 meses (BRASIL, 2010). A partir de janeiro de 2016 o esquema 2+1 – duas doses primárias aos dois e aos quatro meses, seguida de uma dose de reforço entre 12 meses e quatro anos de idade – foi adotado pelo PNI (BRASIL, 2015).

4.2.4 Fonte de dados de mortalidade

O estudo foi conduzido com os dados de mortalidade registrados pelo SIM. Os dados foram extraídos sem informações de identificação pessoal que estavam disponíveis publicamente em plataforma eletrônica (BRASIL, 2017). As informações do SIM são provenientes das declarações de óbitos (DO) preenchidas por médicos atestantes. As causas do óbito foram codificadas conforme a 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

4.2.5 Estratégias de correção dos óbitos

No contexto desse trabalho os óbitos por pneumonia em idosos no Brasil foram corrigidos levando em consideração duas estratégias metodológicas: a) fator de correção para subnotificação de óbitos por pneumonia proveniente da pesquisa da busca ativa (BRASIL, 2018); e b) correção resultante da redistribuição da causa básica do óbito a partir de utilização de procedimento de *linkage* entre a base de dados do SIM e do SIH-SUS (POLICENA, 2018).

Na construção da primeira estratégia, fator de correção da busca ativa (CBA), foi estimado o número de óbitos subnotificados por pneumonia para os grupos etários do estudo. Para o cálculo do número de óbitos por grupo etário de 60-64 anos e de 65-79 anos foi utilizada uma proporção com base na faixa etária de 60-79 anos da pesquisa busca ativa. O mesmo método foi adotado para a definição do número de óbitos por pneumonia (CID-10: J12-J18) subnotificada em relação aos óbitos de doenças do aparelho respiratório (cap. X – CID-10). Essas estimativas tiveram como referência o número de óbitos notificados no SIM. A partir do conhecimento do número de óbitos subnotificados por pneumonia para o período (2005 a 2013), por grupo etário (60-64 anos, 65-79 anos e 80 anos ou mais) para o Brasil, regiões e unidades da federação (UF), foi possível calcular o fator CBA para os anos de 2005 a 2013. De forma complementar, o modelo de regressão linear foi adotado para projetar o fator CBA de 2014 a 2016. Este fator de correção anual foi aplicado nas taxas mensais respectivas a cada ano.

A segunda estratégia, fator de correção dos dados de mortalidade por pneumonia registrados no SIM, foi obtida do estudo sobre redistribuição da causa básica do óbito que utilizou o pareamento de dados entre o SIM e SIH-SUS, de 2008 a 2013 (POLICENA, 2018). O modelo de regressão linear também foi adotado para projetar um fator de correção para os anos de 2005 a 2007 e de 2014 a 2016. Similar à primeira estratégia, esse fator de correção anual foi aplicado nas taxas mensais para cada ano.

4.2.6 Análise dos dados

As taxas de mortalidade por pneumonia por 100.000 habitantes, pré e pós-vacinação, foram estimadas por mês, ano, grupo etário (60-64 anos, 65-79 anos e 80 anos ou mais) e variável geográfica (Brasil, regiões e UF). O numerador foi calculado considerando o número mensal de óbitos por pneumonia registrados no SIM como causa básica do óbito, após correção. O denominador foi composto pela população mensal, estimada através de interpolação exponencial populacional. Foram consideradas as estimativas censitárias de 2000 e de 2010

disponíveis na plataforma *online* do IBGE, fazendo-se a referência delas para primeiro de julho de cada ano da série (BRASIL, 2018).

4.2.6.1 Definição do modelo de previsão

A definição do melhor modelo de predição em uma série temporal deve iniciar com a avaliação dos dados que serão analisados. Neste estudo optou-se por avaliar o desempenho de dois modelos de previsão. Ambos foram construídos a partir das taxas mensais de mortalidade por pneumonia em idosos com 60 anos ou mais no Brasil, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2016. O primeiro foi o modelo aditivo de Holt-Winters e o segundo foi o modelo proposto por Box-Jenkins, genericamente conhecido por Autorregressivo Integrado de Média Móvel – Auto Regressive Integrated Moving Averages (ARIMA), ambos amplamente utilizados em estudos de séries temporais (ABDEL-AAL; AL-GARNI, 1997; ANDRADE *et al.*, 2017; KAM; SUNG; PARK, 2010; WARGON; CASALINO; GUIDET, 2010).

Para definição do modelo de previsão mais apropriado para as séries do presente estudo optou-se por aquele que apresentasse o menor erro quadrático médio (EQM) entre as taxas reais e as preditas pelos dois métodos. Essa estratégia foi utilizada levando em consideração a previsão dos seguintes últimos meses: 2, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 15, 18, 24, 36, 48, 60, 72 e 84. Exemplificando, para a previsão dos dois últimos meses da série (novembro e dezembro de 2016), considerou-se o período de janeiro de 2005 a outubro de 2016, e assim a regra foi aplicada para os demais últimos meses, respectivamente. Houve variabilidade do EQM entre os diferentes modelos, porém, para previsões maiores que 18 meses o modelo proposto por Box-Jenkins foi considerado mais adequado, conforme se pode ver no Anexo B.

O método descrito por Box-Jenkins foi usado para a análise de série temporal interrompida. Este método parte da premissa de que cada valor da série temporal pode ser explicado por valores prévios a partir do uso da estrutura de correlação temporal que geralmente há entre os valores da série. Como uma série temporal tem os dados coletados sequencialmente ao longo do tempo, espera-se que ela apresente correlação seriada no tempo (WERNER; RIBEIRO, 2003). Este modelo tem sido amplamente utilizado para modelagem e previsões em aplicações na área da assistência à saúde, pois captura o comportamento de variáveis de demanda usando dados históricos das séries temporais (ABDEL-AAL; AL-GARNI, 1997; KAM; SUNG; PARK, 2010; WARGON; CASALINO; GUIDET, 2010).

O ARIMA tem origem nos modelos autorregressivo (AR), médias móveis (MA) e da combinação dos modelos AR e MA, o modelo auto-regressivo de médias

móveis (Autoregressive Moving Average – ARMA) (LEE; KO, 2011). No modelo AR (p) o valor atual das séries temporais é expresso como um agregado linear de p valores anteriores, mais um ruído aleatório como expresso na equação (1):

$$Z_t = \phi_1 Z_{t-1} + \phi_2 Z_{t-2} + \dots + \phi_p Z_{t-p} + a_t \quad (1)$$

Em que p é a ordem de AR (p), Z_t é a série temporal observada no momento t , a_t é o ruído aleatório em uma distribuição normal com média 0 e variância igual a 1 e $\Phi_1, \dots, \Phi_p$ são parâmetros de AR(p). Ao introduzir o operador de defasagem B , que define $Z_{t-1} = BZ_t$; e, conseqüentemente, $Z_{t-p} = B^p Z_t$, a equação 1 pode ser reescrita por como expresso na equação (2).

$$\phi_p(B)Z_t = a_t \quad (2)$$

Em que $\Phi_p(B)$ é o operador de AR(p), definido pela equação (3)

$$\phi_p(B) = 1 - \phi_1 B - \phi_2 B^2 - \dots - \phi_p B^p \quad (3)$$

O modelo MA(q), que explora a estrutura de autocorrelação dos resíduos de previsão do período atual com aqueles ocorridos em período anteriores pode ser descrito pela equação (4) ou (5):

$$Z_t = a_t - \theta_1 a_{t-1} - \theta_2 a_{t-2} - \dots - \theta_q a_{t-q} \quad (4)$$

$$Z_t = \theta_q(B)a_t \quad (5)$$

Em que q é a ordem de MA(q), $\theta_1, \dots, \theta_q$ são os parâmetros do modelo MA(q) e $\theta_q(B)$ o qual é definido pela equação (6).

$$\theta_q(B) = 1 - \theta_1 B - \theta_2 B^2 - \dots - \theta_q B^q \quad (6)$$

Para aumentar a flexibilidade na adaptação de séries temporais as equações 2 e 6 são combinadas para obter o modelo ARMA (p, q), que apresenta processo mistos AR(p) e MA(q), dado pelo expresso na equação (7).

$$\phi_p(B)Z_t = \theta_q(B)a_t \quad (7)$$

Os modelos AR, MA e ARMA são utilizados quando a série é estacionária, ou seja, suas propriedades estatísticas básicas – como média, variância e covariância, permanecem constantes ao longo do tempo. Entretanto, quando a série é não estacionária, ela é transformada em uma série estacionária por meio do processo de diferenciação dos dados. Assim, além dos modelos previamente descritos, é utilizada a componente de integração I(d), resultando no modelo ARIMA(p,d,q) representado pelo expresso na equação (8).

$$\phi_p(B)\Delta^d Z_t = \theta_q(B)a_t \quad (8)$$

Em que $\Delta^d Z_t = (1 - B)^d Z_t$ e d é a ordem de diferenciação.

Muitas séries temporais apresentam padrões repetitivos que aparecem regularmente a cada intervalo de tempo, como é o caso das doenças respiratórias, em especial a pneumonia, por apresentar uma sazonalidade forte em determinados períodos do ano. Quando uma série temporal exibe potencial sazonalidade indexada por s, usar um modelo ARIMA sazonal multiplicado é vantajoso. Tal modelo, também chamado Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average (SARIMA) (p, d, q) (P, D, Q), é representado pela equação (9).

$$\phi_p(B)\Phi_P(B^s)\Delta^d \Delta_s^D Z_t = \theta_q(B)\Theta_Q(B^s)a_t \quad (9)$$

Em que $\Delta_s^D Z_t = (1 - B^s)^D Z_t$, D é a ordem de diferenciação sazonal, $\Phi_P(B^s)$ é operador sazonal AR(p) definido por pela equação (10).

$$\Phi_P(B^s) = 1 - \Phi_1 B^s - \Phi_2 B^{2s} - \dots - \Phi_P B^{Ps} \quad (10)$$

Sendo que $\Theta_Q(B^s)$ é o operador sazonal MA(q) pela equação (11).

$$\Theta_Q(B^s) = 1 - \Theta_1 B^s - \Theta_2 B^{2s} - \dots - \Theta_Q B^{Qs} \quad (11)$$

E $\Phi_1, \dots, \Phi_p$ são parâmetros do modelo sazonal $AR(p)$ e $\Theta_1, \dots, \Theta_Q$ são parâmetros do modelo sazonal $MA(q)$.

Há um logaritmo que fornece possíveis valores para o P e o Q; e o valor do D é referente à quantidade de diferenças que foram usadas para tornar a série estacionária (LIMA *et al.*, 2015). Ao comparar dois ou mais modelos, será escolhido àquele que apresentar o menor Akaike Information Criteria (AIC), visto que, valores menores indicam modelos mais próximos à realidade; ou que apresente menor perda de informação em relação ao real (VELASCO; GONZÁLEZ-SALAZAR, 2019). Após alguns valores do AIC (sendo esses os menores possíveis), alguns parâmetros são escolhidos para que, mediante uma combinação dos valores de (p, d, q), um modelo seja selecionado com o intuito de realizar as previsões. Portanto, o gráfico fornece o valor de D, o algoritmo fornece os valores de P e Q; e há várias tentativas das combinações possíveis para se obter os valores de p e q. Neste trabalho, foram ajustados primeiramente três modelos para P e Q; e 12, para p e q.

Em outras palavras, conforme o modelo de Box-Jenkins, SARIMA foi aplicado na presença de sazonalidade, ARIMA quando havia somente tendência e ARMA na ausência de tendência e sazonalidade.

4.2.6.2 Comportamento da série temporal

O passo seguinte foi avaliar o comportamento da série (pré-vacinação), a partir da presença ou ausência de tendência e sazonalidade, por meio dos testes de Mann-Kendall e Kruskal-Wallis, respectivamente para cada região geográfica e grupo etário. Após definir o comportamento da série foi possível escolher o modelo mais adequado para prever a série pós-vacinação, ou seja, prever o comportamento da série na ausência da intervenção, como se não tivesse ocorrido a vacinação PCV-10.

Visando compreender a angulação da reta de tendência das taxas de mortalidade por pneumonia observadas (pré e pós-vacinação) e preditas (pós-vacinação), o modelo de regressão linear foi aplicado. Na conformação do modelo os coeficientes de mortalidade foram considerados como variável dependente (eixo Y) e os anos da série do estudo, ajustados pela sazonalidade, como variável independente (eixo X). Para os ajustes desses modelos verificou-se pressuposições clássicas, como normalidade, independência e homocedasticidade dos

resíduos (LATORRE; CARDOSO, 2001). O teste de Durbin-Watson foi usado para observação de autocorrelação entre os resíduos. Adotou-se, como medida de precisão do modelo, a utilização do coeficiente de determinação (R^2) com significância estatística de 5%.

A diferença de média entre as taxas previstas e observadas para o período pós-vacinação foram comparadas por meio do teste *t de Student*, considerando duas populações normais independentes com variâncias desiguais e desconhecidas. A variação da diferença entre as médias foi analisada através da variação percentual (VP), conforme a equação (12):

$$VP = \frac{\text{Média das taxas mensais observadas} - \text{Média das taxas mensais previstas}}{\text{Média das taxas mensais previstas}} \times 100$$

O impacto indireto da vacinação PCV-10 na mortalidade por pneumonia em idosos foi considerado quando a média das taxas mensais observadas foram menores que a média das taxas mensais previstas, com significância estatística de 5%.

4.2.7 Aspectos éticos

A realização desta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFG, Goiânia, Brasil sob o número 162.532 (Anexo A). Devido à utilização de grande base de dados nacional sem a identificação dos sujeitos da pesquisa, o CEP aceitou a dispensa de uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1 – MODELOS DE CORREÇÃO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR PNEUMONIA EM IDOSOS NO BRASIL DE 2005 A 2016*

Denismar Borges de Miranda^{1*}, Gabriela Moreira Policena¹, Ruth Minamisava², Ana Luiza Bierrenbach^{1,3}, Ana Lúcia Andrade¹, Otaliba Libânio de Moraes Neto¹

1. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás (UFG)

Rua 235, s/n, Setor Universitário, 74605-050, Goiânia/Go, Brasil

2. Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Goiás (UFG)

R. 227 - Setor Leste Universitário, Goiânia, 74605-080, Goiânia/GO, Brasil

Telefone: +55 62 3209-6280

3. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês (IEP/HSL)

Rua Dona Adma Jafet, 91, 01308-050, São Paulo/SP, Brasil

Telefone: +55 11 33944499

Autor correspondente: Denismar Borges de Miranda

*Será submetido a Revista de Ciências & Saúde Coletiva

Resumo

O objetivo deste estudo foi estimar a carga da mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil utilizando diferentes metodologias de correção das taxas. Trata-se de estudo de série temporal das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos de 2005 a 2016. Para a correção das taxas foram utilizadas duas estratégias: a) busca ativa (CBA) e b) busca ativa mais redistribuição (CBAR). Adicionalmente, a partir da metodologia de comparação das taxas corrigidas, calculou-se as taxas de infecção do trato respiratório inferior (ITRi) utilizando as estimativas do estudo Global Burden Disease (GBD). Tendência das taxas de mortalidade por pneumonia e ITRi em idosos foram avaliadas utilizando modelos de regressão. De 2005 a 2016 foram registrados 546.068 óbitos que, após utilizar a estratégia de correção CBAR, restaram 501.380, mostrando uma redução de 8,2%. Observou-se tendência crescente das taxas de mortalidade por pneumonia para todas as regiões do Brasil e grupos etário de idosos. Maior incremento linear da taxa de mortalidade por pneumonia CBAR foi constatado na região Nordeste para os três grupos etários: 60-64, 65-79 e 80 anos ou mais. Essas estimativas da magnitude e de tendência apresentadas possibilitam analisar o comportamento das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil e subsidiar o Programa Nacional de Imunizações sobre a necessidade de inclusão de vacina específica para o pneumococo para toda a população idosa.

Palavras-chave: Registros de mortalidade. Taxa de mortalidade. Pneumonia. Idoso. Brasil.

Introdução

Desde o início do uso dos dados de mortalidade, ocorrido na Inglaterra em meados do século XVI, as informações têm possibilitado a construção de indicadores que podem caracterizar o perfil epidemiológico de uma população. Fato que contribuem para monitorar as condições de saúde e subsidiar a implementação de intervenções de saúde pública direcionadas para uma população específica. No Brasil o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), implementado em 1975, vem acumulando, ao longo do tempo, melhorias no seu desempenho, tanto no aumento de sua cobertura quanto na qualidade da informação da causa de morte¹⁻³. Esse aprimoramento está sendo possível devido aos esforços empreendidos pelos gestores do SIM nos diferentes níveis de atuação. No entanto, esse trabalho apresenta custo elevado e necessita de profissionais qualificados⁴.

Observa-se que ainda persistem problemas de qualidade do registro da causa básica do óbito na Declaração de Óbito (DO), com altos percentuais de códigos pouco úteis (*garbage codes* – GC), registrados como causa básica de morte⁵. Esses códigos pouco úteis estão contidos nos vários capítulos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde em sua décima revisão (CID-10)⁶. Além disso, outro problema é a falta de completude das informações em variáveis presentes na DO. São exemplos comuns de preenchimento incorreto da DO: declaração não da causa básica mas de sua consequência; ou apenas do comprometimento de determinado órgão ou sistema; ou ainda do nome genérico da doença, sem as especificações necessárias, entre outros exemplos^{4,7}. Algumas estratégias foram implementadas pelo Ministério da Saúde (MS) com o objetivo de reduzir o sub-registro de óbitos no SIM e melhorar a qualidade do preenchimento da causa de morte. Destacam-se: a) a pesquisa “Busca Ativa de Óbitos e Nascimentos”⁸, cuja finalidade foi avaliar o sub-registro de óbitos no SIM; b) o projeto de redução das causas mal definidas (cap. XVIII da CID-10); c) o projeto de redução dos códigos pouco úteis GC^{8,9}, *linkage* dos dados de mortalidade com o

sistema de informações de internação hospitalar; e d) implantação de formulários de autópsia verbal para óbitos sem assistência médica. Essas iniciativas apresentaram êxitos em relação à melhoria da cobertura do SIM e também na redução importante dos GC do capítulo XVIII da CID-10, mas persiste o desafio da redução dos demais GC presentes nos demais capítulos da CID-10, em especial as causas não especificadas dentro dos capítulos. Atualmente encontra-se em curso um projeto de intervenção junto a profissionais médicos em grandes hospitais nas regiões metropolitanas do país com objetivo de qualificar o preenchimento das DO, de forma a reduzir o percentual de GC².

Os avanços no sistema informatizado do SIM, aliados à melhoria da cobertura e à qualidade das informações têm possibilitado o desenvolvimento de pesquisas que utilizam suas bases de dados. O uso de *linkage* entre os bancos de dados exemplifica bem esta evolução. Esta técnica permite qualificar os dados do sistema de informação ao relacionar um mesmo indivíduo em outro sistema de informação, como, por exemplo, o Sistema de Informações Hospitalares (SIH), que é responsável por processar e registrar todas as internações hospitalares financiadas pelo Sistema Único de Saúde no Brasil (SUS)^{4,10,11}.

Estudo recente que utilizou a estratégia de *linkage* entre estas duas bases de dados possibilitou identificar os diagnósticos de internação hospitalar no SIH de indivíduos com pneumonia como causa de óbito no SIM. O resultado do estudo possibilitou a reclassificação de 17,4% das causas em que a pneumonia era considerada causa básica no SIM para outras causas de morte¹⁰. Todavia, mesmo com a adoção dessas estratégias, é possível que a verdadeira carga da pneumonia no Brasil ainda seja desconhecida. A partir dessas limitações, esta pesquisa teve como objetivo estimar a carga da mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil utilizando diferentes metodologias de correção das taxas.

Método

Estudo ecológico de séries temporais baseado nos registros de óbito do Sistema de Informações de Mortalidade do Sistema Único de Saúde (SIM-SUS) do Brasil, entre os anos de 2005 e 2016. Foram selecionados todos os óbitos ocorridos em idosos com 60 anos ou mais de idade e que apresentavam, como causa básica, a pneumonia (CID-10: J12-J18).

As estimativas da população residente por regiões do Brasil (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul), segundo grupo etário (60-64, 65-79 e 80 anos ou mais) no período do estudo (2005-2016) foram obtidas através de interpolação exponencial da população dos censos de 2000 e de 2010, para primeiro de julho, divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foram consideradas as estimativas censitárias de 2000 e de 2010 disponíveis na plataforma *online* do IBGE¹².

As taxas de mortalidade de pneumonia sem correção (SC) por 100 mil habitantes foram calculadas utilizando o número de óbito registrado no SIM como numerador e a população residente para mesma região, grupo etário e período, como denominador. Para a correção das taxas foram utilizadas duas estratégias: a) busca ativa (CBA) e b) busca ativa mais redistribuição (CBAR).

Na construção da primeira estratégia, CBA, foi estimado o número de óbitos subnotificados por pneumonia para os grupos etários do estudo. No cálculo do número de óbitos por grupo etário de 60-64 anos e 65-79 anos foi utilizada uma proporção baseada na faixa etária de 60-79 anos da pesquisa busca ativa⁸. Mesma condição foi adotada para a proporção de pneumonia (CID-10: J12-J18) subnotificada em relação aos óbitos de doenças do aparelho respiratório (cap. X – CID-10). Estas estimativas tiveram como referência o número de óbitos notificados no SIM. A partir da estimativa do número de óbitos subnotificados por pneumonia para o período (2005 a 2013), por grupo etário (60-64 anos, 65-79 anos e 80 anos ou mais) por regiões do Brasil, foi possível calcular o fator de CBA para os anos de 2005 a 2013. A Figura 1 exemplifica essa estratégia realizada para a região Sul no ano de 2005. De forma

complementar, o modelo de regressão linear foi adotado para projetar o fator de CBA de 2014 a 2016. Este fator de correção anual foi aplicado nas taxas SC.

A segunda estratégia, fator de correção dos dados de mortalidade por pneumonia registrados no SIM, foi realizada com base nos resultados do estudo sobre redistribuição da causa básica do óbito utilizando o pareamento de dados entre o SIM e o SIH-SUS de 2008 a 2013¹⁰. Os código(s) da CID-10 registrado(s) no campo diagnóstico principal (ou o diagnóstico secundário, somente no caso de causas externas) da AIH foram utilizados para a revisão da causa básica do óbito, levando-se em conta os diagnósticos da internação hospitalar informados no SIH diferentes de pneumonia. Para essa redefinição da causa básica de morte o diagnóstico da internação hospitalar foi inserido nas linhas A, B, C e D da parte I do Bloco Atestado de Óbito da Declaração de Óbito (DO), onde são registradas as causas que levaram ao óbito, preservando-se as causas registradas na DO original. Após a inserção do diagnóstico da internação na DO, realizou-se a redefinição da causa básica utilizando o *software* Seletor de Causa Básica do SIM. Após esse processo foi definido o fator de correção da pneumonia como causa básica de óbito para os anos de 2008 a 2013. O modelo de regressão linear foi realizado para estimar o fator de correção para os demais anos: 2005 a 2007 e 2014 a 2016. Essa segunda estratégia de correção foi denominada Correção pela Busca Ativa mais Redistribuição (CBAR).

Na definição da taxa de mortalidade estimada foram utilizados, como numeradores, os óbitos corrigidos pelas duas estratégias descritas anteriormente, busca ativa e busca ativa mais a redistribuição da causa básica.

Adicionalmente, como um referencial ou parâmetro para as taxas de mortalidade estimadas pelo estudo, utilizou-se as estimativas de óbitos por infecção do trato respiratório inferior (ITRi) produzidas pelo Projeto Carga Global de Doenças (GBD), do Instituto de Métrica e Avaliação em Saúde da Universidade de Washington em Seattle (IHME). Na definição dessa nova taxa de mortalidade em idosos utilizou-se, como numerador, os óbitos

estimados pelo GBD no grupo de causas óbitos por ITRi utilizando as estimativas do estudo Global Burden Disease (GBD)¹³. A estimativa por regiões brasileiras foi possível devido ao acordo de cooperação entre o Ministério da Saúde do Brasil e o IHME para a produção dos indicadores de Carga Global de Mortalidade para as Unidades da Federação (UF). Detalhes metodológicos do GBD estão disponíveis em outras publicações do grupo, o qual atualiza seus procedimentos e conceitos desde a primeira publicação¹⁴. Como as estimativas do número de óbitos por ITRi do GBD (CID-10: A48.1, A70, J09-J15.8, J16-J16.9, J20-J21.9 e P23.0-P23.4) estão disponíveis na página *online* do IHME por UF do Brasil, por ano e por grupo etário, calculou-se o número de óbito por região a partir da soma das UF¹⁵. Assim, a taxa de mortalidade GBD foi calculada adotando-se, como numerador, a estimativa de óbitos por ITRi; e, como denominador, a mesma população já descrita anteriormente, por região, grupo etário e ano.

Para a análise da tendência da mortalidade por pneumonia SC, CBA, CBAR e ITRi-GBD foram realizados diagramas de dispersão entre os coeficientes e os anos de estudo objetivando visualizar a função que poderia estar expressando relação entre eles. A partir dessa relação foi possível escolher o modelo de regressão linear simples ($Y = \beta_0 + \beta_1 X$), que, para além de seu poder estatístico, permite definir uma função de previsão¹⁶. Neste modelo, β_0 é o coeficiente anual médio e o β_1 é coeficiente de efeito linear (velocidade). Para modelagem os coeficientes de mortalidade foram considerados como variável dependente (eixo Y) e os anos da série do estudo como variável independente (eixo X). Para os ajustes desses modelos foram verificadas pressuposições clássicas, como normalidade, independência e homocedasticidade dos resíduos¹⁶. O teste de Durbin-Watson foi usado para observação de autocorrelação entre os resíduos. Adotou-se como medida de precisão do modelo a utilização do coeficiente de determinação (R^2). Considerou-se tendência significativa aquela cujo modelo estimado obteve coeficiente de regressão significativo ($p < 0,05$).

O estudo foi realizado atendendo aos preceitos éticos da Resolução 466, de 12 dezembro de 2012¹⁷, e, após sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Goiás (UFG) – cujo número é 162.532. Devido ao fato de se prever a utilização de dados de uma grande base de dados nacional sem a identificação dos sujeitos da pesquisa, o CEP aceitou a dispensa do uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

No período de 2005 a 2016 foram registrados no SIM, no Brasil, 546.056 óbitos em idosos que tinham como causa básica a pneumonia. Após a aplicação do fator de correção (CBAR), foram considerados como pneumonia 501.380 registros, o que corresponde a uma redução de 8,2% dos óbitos com registro de pneumonia como causa básica no período.

A Tabela 1 e as Figuras 2, 3 e 4 mostram as taxas de mortalidade por pneumonia em idosos sem correção e as corrigidas durante a série do estudo. Constatou-se diferenças entre as metodologias adotadas. A evolução temporal das taxas de mortalidade por pneumonia CBAR mostraram tendência crescente para todas as regiões geográficas do Brasil e grupo etário no período entre 2005 e 2016 (Tabelas 1 e 2; Figuras 2, 3 e 4). Essas mostram também as taxas de mortalidade por ITRi-GBD com variações regionais. Destaca-se aumento progressivo das taxas de mortalidade por pneumonia com o avançar da idade, com riscos mais elevados na faixa etária de 80 anos ou mais. Em 2016 a região Sudeste apresentou a maior taxa de mortalidade por pneumonia (1.245,55/100.000 hab.), seguida das regiões Norte (1.074,09/100.000 hab.), Centro-Oeste (965,35/100.000 hab.), Nordeste (943,64/100.000 hab.) e Sul (881,96/100.000 hab.). As Figuras 1, 2 e 3 apresentam os resultados em forma de gráfico. O número de óbitos por pneumonia sem correção, por diferentes estratégias de correção e por ITRi pelo GBD encontram-se na Tabela S1 (Apêndice).

O modelo de regressão linear (Tabela 2) mostra incremento no componente linear (B_1) para todas os grupos etários, sendo que, quanto mais longo o grupo etário maior a magnitude do incremento anual. A região Nordeste apresentou o maior incremento linear na taxa de mortalidade por pneumonia CBR para os grupos etários 60-64, 65-79 e 80 anos ou mais. O menor incremento linear foi observado nas regiões Centro-Oeste e Sul, na faixa etária 60-64 anos, e na faixa etária ≥ 80 para a região Sul.

Discussão

Os principais resultados desse estudo foram a) estimativa das taxas de mortalidade por pneumonia, utilizando métodos de correção para sub-registro de óbitos⁸ e da causa básica de morte¹⁰; e b) a análise da tendência das taxas de mortalidade por pneumonias em idosos por regiões e faixa etária. Constatou-se aumento progressivo das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil diretamente proporcionais à idade; também foi possível descrever as diferenças entre as regiões geográficas do País.

O Brasil é um país de dimensões continentais e diferenças sociais e econômicas importantes em cada região^{18,19}. Neste estudo a região Nordeste, seguida da Norte, foram as que apresentaram maior aumento da taxa de mortalidade por pneumonia CBR em todos os grupos etários. Nesta direção, pesquisas mostraram que essas duas regiões apresentam disparidades nos indicadores de escolaridade, privação material e utilização de serviços de saúde quando comparados com as demais¹⁹. Recente pesquisa nacional sobre a tendência da mortalidade por pneumonia no Brasil também enumera as regiões Nordeste e Norte como sendo díspares em relação às demais²⁰. Não há dúvidas de que o aumento do investimento em políticas públicas direcionadas à vacinação está associado à redução relevante da mortalidade geral e específica por pneumonia e influenza, bem como a redução das iniquidades em saúde no País²¹.

Um resultado importante deste estudo foi a identificação de tendência de aumento da magnitude das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil em todas as regiões do

país, no período de 2005 a 2016. Este incremento da mortalidade foi diretamente proporcional ao aumento da faixa etária dos idosos. Estudos têm apontado tendência crescente tanto da mortalidade²⁰ quanto da morbidade por pneumonia em idosos no Brasil, mesmo após a implementação de estratégias de intervenção²². Com o avançar da idade além do aumento da exposição aos fatores ambientais, os mecanismos de defesa do organismo reduzem a capacidade de combate aos microrganismos patogênicos, aumentando a susceptibilidade às doenças transmissíveis (imunosenescência ou envelhecimento imunológico), o que é agravado pelas multicomorbidades presentes nessa faixa etária^{6,7,23-25}. Tal assertiva pode estar associada ao aumento das taxas de mortalidade em idosos com 80 anos ou mais observada nesta pesquisa. Esse aumento se contrapõe ao que vem sendo constatado em outros países que implantaram a vacinação antipneumocócica conjugada para crianças há mais tempos que no Brasil, além de terem a implantado também para os adultos^{23,26,27}. Apesar de nesses países o número de óbitos por ITRi em idosos ser maior que nas demais faixas etárias, as taxas de mortalidade vêm diminuindo. A principal especulação isso é que esteja associado ao efeito de imunização de rebanho e também pela vacinação nos próprios idosos^{23,26}.

Até a realização deste estudo a vacina polissacarídea 23-valente se encontrava disponível apenas em clínicas privadas, com acesso limitado aos idosos com maior poder aquisitivo. A vacina só é disponibilizada de forma gratuita para grupos especiais de idosos hospitalizados e/ou residentes em instituições de longa permanência, bem como para portadores de doenças crônicas e imunodeprimidos²⁸. Há necessidade de direcionar esforços para a ampliação da disponibilidade da vacina para todos os idosos no País.

Apesar da melhoria importante da cobertura e da qualidade das informações contidas no SIM^{2,3,29}, ainda há desigualdades regionais em relação ao preenchimento das causas de morte na DO, o que dificulta o conhecimento da ‘verdadeira’ carga da pneumonia no Brasil. Adicionalmente, é importante enfatizar os erros de preenchimento e de codificação das causas

de morte na DO. Estes são observados, em maior frequência, na população idosa devido às múltiplas comorbidades apresentadas que dificultam a definição da real causa básica do óbito^{6,7,23}. Parte dos óbitos registrados como pneumonia são, na verdade, causa associada ou não representam a causa básica de morte^{6,30,31}. Estudo realizado em 2010 no Brasil reclassificou 65,5% das causas mal definidas³. Outra pesquisa redistribuiu 67% dos casos de neoplasias após aplicação de *linkage* entre bancos de dados³². Em 2018 um estudo redistribuiu 17,4% dos casos em que a pneumonia era considerada causa básica de morte¹⁰. Ainda nesse mesmo estudo, após a aplicação da estratégia de redistribuição da causa básica de morte, a taxa de mortalidade por pneumonia no Brasil reduziu sete óbitos para cada 100.000 habitantes. Em particular, o estudo ora apresentado adota a estratégias CBAR, correção da subenumeração e superestimação de óbitos, como uma estimativa mais apropriada da carga da pneumonia na população idosa para o Brasil. A utilização destas duas estratégias permitiu conhecer estimativas mais robustas das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil, o que contribuiu para a redução dos *garbage codes*.

A utilização das taxas de ITRi-GBD serviu de parâmetro para comparar duas metodologias de correção propostas: CBA e CBAR. Apesar de um estudo anterior mostrar aumento tanto do número de óbitos quanto das taxas de mortalidade por ITRi na população com 70 anos ou mais³³, nesta pesquisa a tendência das taxas ITRi-GBD mostrou um comportamento mais estável durante a série quando comparadas com as taxas CBAR. Os fatores de correção utilizados pela metodologia GBD para projeção das taxas aparentam ser bem maiores no início quando comparados com o final. Fato que pode ser constatado pela melhoria da qualidade dos dados do SIM nos últimos anos^{2,3,29}.

Diversas são as ações realizadas pelo Ministério da Saúde e pelas secretarias estaduais e municipais de saúde, em parceria com universidades, com o intuito de reduzir problemas relacionados à cobertura e ao preenchimento inadequado das causas de morte na DO, bem como

os consequentes erros de codificação da causa básica da morte^{2,3,8,34}. Importante ação realizada foi a pesquisa nomeada como “Busca Ativa de Óbitos e Nascimentos” e o Projeto Redução das Causas Mal Definidas de Morte, que conseguiram reduzir o sub-registro de óbitos e o percentual de causas de morte codificadas no Capítulo XVIII da CID-10^{8,9}. A adoção dessa estratégia, CBA, já foi aplicada em outros estudos com a mesma finalidade, que é corrigir o sub-registro e aproximá-lo de valores mais próximos do real^{7,35}. Mas neste estudo, corrigimos além do sub-registro os erros de codificação da causa básica.

Outro aspecto que deve ser ressaltado é a menor proteção de rebanho conferida pela vacinação antipneumocócica 10-valente infantil nos idosos extremos, além da baixa efetividade da vacina para prevenção de doenças em idosos quando comparada a adultos jovens. Há de se destacar também o aumento da circulação de sorotipos não vacinais nessa população³⁶.

Este estudo possibilitou estimativas mais próximas da realidade das taxas de mortalidade por pneumonias em idosos nas cinco regiões do Brasil, uma vez que foi adotada tanto a correção do sub-registro (CBA), que em tese aumentaria o número de notificações, quanto os erros de codificação através da redistribuição os óbitos por pneumonia para outras causas. As principais limitações do estudo foram a presença de certo grau de incerteza nas taxas estimadas, mesmo após a utilização da metodologia proposta. O uso adicional da pesquisa de redistribuição da causa básica pode apresentar limitações relacionadas a possíveis vieses que possam ter ocorrido no processo de *linkage* de base de dados, tais como padrões diferentes de causa de morte entre os casos que foram pareados e não pareados¹⁰.

Apesar das limitações enumeradas ao se utilizar dados dos sistemas de informações do MS, acredita-se que a técnica proposta nesse estudo represente uma alternativa viável e adequada de estimativa de carga de mortalidade de pneumonias em idosos. Ademais, estudos que incluam estratégias de validação e confiabilidade para o aprimoramento de metodologias

para correção das informações sobre a causa básica do óbito são necessários e devem ser estimulados para o aprimoramento do SIM.

Conclusão

Este estudo propôs e utilizou metodologias de correção da taxa de mortalidade por pneumonia no Brasil que podem ser aplicadas em análises para outros grupos de causas. Os resultados mostraram que em 2016 havia mais riscos de mortalidade por pneumonia nas regiões Sudeste e Norte; e que as tendências de aumento das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos com 60 anos ou mais no Brasil, com maiores taxas de incrementos, estavam nas regiões Nordeste e Norte do País. As estimativas de magnitude e de tendência apresentadas no estudo possibilitam analisar o comportamento das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil. Ademais, podem subsidiar o Programa Nacional de Imunizações sobre a necessidade de inclusão de vacina específica para o pneumococo para toda a população idosa.

Colaboradores

DB Miranda, AL Andrade e OL Moraes Neto trabalharam na concepção e delineamento da pesquisa, na análise e interpretação dos dados, na redação do artigo e na aprovação da versão a ser publicada. GM Policena, R Minamisava e AL Bierrenbach trabalhou na análise e interpretação dos dados, redação do artigo e na aprovação da versão a ser publicada.

Referências

1. Frias PG, Szwarcwald CL, Moraes OL, Leal MC, Cortez-Escalante JJ, Souza PRB, Almeida WS, Silva JB. Use of vital data to estimate mortality indicators in Brazil: from the active search for events to the development of methods. *Cad Saude Publica* 2017; 33(3): e00206015.
2. Souza, MFM, França, EB, Cavalcante, A. Burden of disease and health situation analysis: results of the Global Burden of Disease (GBD) Brazil network. *Rev Bras Epidemiol* 2017; 20 (Supl 01): 1–3.

3. França E, Teixeira R, Ishitani L, Duncan BB, Cortez-Escalante JJ, Morais Neto OL, Szwarcwald CL. Ill-defined causes of death in Brazil: a redistribution method based on the investigation of such causes. *Rev. Saude Publica* 2014; 48(4): 671–81.
4. Jorge MHPM, Cascão ÂM, Reis AC, Laurenti R. Em busca de melhores informações sobre a causa básica do óbito por meio de linkage: um recorte sobre as causas externas em idosos - Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2006. *Epidemiol. e Serviços Saúde* 2012; 21(3): 407–418.
5. Naghavi M, Makela S, Foreman K, O'Brien J, Pourmalek F, Lozano R. Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data. *Popul Health Metr* 2010; 8(1): 9.
6. Ishitani LH, Teixeira RA, Abreu DMX, Paixão LMMM, França EB. Quality of mortality statistics' information: garbage codes as causes of death in Belo Horizonte, 2011-2013. *Rev Bras Epidemiol* 2017; 20(Supl 01): 34–45.
7. Jorge MHPDM, Laurenti R, Lima-Costa MF, Gotlieb SLD, Filho ADPC. A mortalidade de idosos no Brasil: a questão das causas mal definidas. *Epidemiol. e Serviços Saúde* 2008; 17(4): 271–281.
8. Brasil. Ministério da Saúde (MS). DATASUS. Informacao de saúde. Correção e redistribuição dos óbitos segundo a pesquisa de busca ativa. 2018. [acessado 2018 Ago 26]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?obitocorr/cnv/obitoredistr.def>.
9. Szwarcwald CL, Neto OLM, Frias PG, Junior PRBS, Cortez JJE, Lima RB, Viola RC. Busca ativa de óbitos e nascimentos no Nordeste e na Amazônia Legal: Estimção das coberturas do SIM e do Sinasc nos municípios brasileiros. In: Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde*. Brasília: MS; 2011. p. 79–98.
10. Policena, GM. *Redistribuição da causa básica dos óbitos por pneumonia em adultos*

por meio de pareamento dos registros de hospitalização e de mortalidade, Brasil, 2008-2013.

[dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2018.

11. Cascão AM, Jorge MHPM, Costa AJL, Kale PL. Use of primary diagnosis during hospitalization in the Unified Health System (Sistema Único de Saúde) to qualify information regarding the underlying cause of natural deaths among the elderly. *Rev Bras Epidemiol* 2016; 19(4): 713–726.

12. Brasil. IBGE. Estatística. Censo brasileiro. *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*. 2018. [acessado 2018 Ago 25]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/saude/9662-censo-demografico-2010.html?=&t=o-que-e>.

13. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053): 1545–1602.

14. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2010. *Harvard Univ Press* 1996; 1(1): 1–35.

15. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare. 2018. [acessado 2018 Set 20]. Disponível em: <http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>.

16. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol* 2001; 4(3): 145–152.

17. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Conselho Nacional de Saúde. *Resolução n. 466 de 12 de dezembro de 2012*. Brasília: MS; 2012.

18. Vasconcelos AMN, Gomes MMF. Demographic transition: the Brazilian experience. *Epidemiol e Serviços Saúde* 2012; 21(4):539–548.

19. Szwarcwald CL, Souza Júnior PRB De, Marques AP, Almeida WDS De, Montilla DER. Inequalities in healthy life expectancy by Brazilian geographic regions: findings from the National Health Survey, 2013. *Int J Equity Health* 2016; 15(1): 141.
20. Ferraz R de O, Oliveira-Friestino JK, Francisco PMSB. Pneumonia mortality trends in all Brazilian geographical regions between 1996 and 2012. *J Bras Pneumol* 2017; 43(4): 274–279.
21. Antunes JLF, Waldman EA, Borrell C, Paiva TM. Effectiveness of influenza vaccination and its impact on health inequalities. *Int J Epidemiol* 2007; 36(6): 1319–26.
22. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Moraes-Neto OL, Policena GM, Domingues CMAS, Toscano CM. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. *PLoS One* 2017; 12(9): e0184204.
23. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG, Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294(16): 2043–51.
24. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I. Risk Factors for Community-acquired Pneumonia in Adults: a review. *Clin. Pulm. Med.* 2016; 23(3): 99–104.
25. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration*. 2017; 94(3): 299–311.
26. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, Suppli CH, Konradsen HB, Valentiner-Branth P. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014;

59(8): 1066–73.

27. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, Werkhoven CH van, Deursen AMM van, Sanders EAM, Verheij TJM, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emini EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(12): 1114–25.
28. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Manual dos centros de referencia para imunobiologicos especiais*. Brasília: MS; 2014.
29. Phillips DE, Lozano R, Naghavi M, Atkinson C, Gonzalez-Medina D, Mikkelsen L, Murray CJL, Lopez AD. A composite metric for assessing data on mortality and causes of death: the vital statistics performance index. *Popul Health Metr* 2014; 12(1): 14.
30. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng

A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasser K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095–128.

31. Sgambatti S, Minamisava R, Afonso ET, Toscano CM, Bierrenbach AL, Andrade AL. Appropriateness of administrative data for vaccine impact evaluation: the case of pneumonia hospitalizations and pneumococcal vaccine in Brazil. *Epidemiol Infect* 2015; 143(2): 334–42.

32. Oliveira PPV, Silva GA, Curado MP, Malta DC, Moura L. Reliability of cancer as the underlying cause of death according to the Mortality Information System and Population-Based Cancer Registry in Goiânia, Goiás State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2014; 30(2): 296–304.

33. Corrêa RA, José BPS, Malta DC, Passos VMA, França EB, Teixeira RA, Camargos PAM. Burden of disease by lower respiratory tract infections in Brazil, 1990 to 2015: estimates of the Global Burden of Disease 2015 study. *Rev Bras Epidemiol* 2017; 20(Supl 01): 171–181.

34. Batista Filho M, Cruz RSBL. A saúde das crianças no mundo e no Brasil. *Rev. Bras.*

Saúde Matern. Infant. 2015; 15(4): 451–454.

35. Almeida WS, Szwarcwald CL. Adequacy of mortality data and correction of reported deaths from the Proactive Search of Deaths. *Cien Saude Colet* 2017; 22(10):3193–3203.

36. Christophe BL, Mott M, Cunha G, Caierão J, Azevedo PD, Dias C. Characterisation of *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive disease in adults following the introduction of PCV10 in Brazil. *J Med Microbiol* 2018; 67: 687-694.

Tabela 1 - Taxas anuais (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e ITRi pelo GBD por grupo etário, região e ano. Brasil, 2005-2016

Região	Ano	Grupo etário (anos)											
		60-64				65-79				≥80			
		Taxa PNM		Taxa		Taxa PNM		Taxa		Taxa PNM		Taxa ITRi-	
		SC	CBA	CBAR	ITRi-GBD	SC	CBA	CBAR	ITRi-GBD	SC	CBA	CBAR	GBD
Centro-Oeste	2005	33,01	37,70	28,14	46,81	116,80	133,41	98,08	119,96	770,57	870,85	664,45	628,05
	2006	39,14	44,16	33,42	46,50	121,69	137,31	103,46	121,70	772,64	880,82	695,25	638,50
	2007	43,02	48,16	36,89	46,59	135,90	152,15	116,86	123,69	879,11	968,11	780,15	655,26
	2008	41,92	45,26	29,62	46,37	137,42	148,37	112,63	125,48	895,67	982,75	784,57	668,26
	2009	41,05	46,51	40,35	45,78	135,79	153,83	124,33	127,12	865,73	963,57	762,27	683,57
	2010	45,85	49,40	39,71	45,73	161,65	174,18	137,17	128,80	1021,70	1091,26	966,11	704,93
	2011	39,77	42,78	38,57	45,59	162,88	175,22	142,70	129,02	1122,03	1220,40	1017,97	717,87
	2012	42,19	45,31	34,51	45,34	156,37	167,94	141,24	129,15	1133,98	1204,87	1036,82	726,11
	2013	47,25	51,27	38,98	45,27	157,18	170,53	134,75	128,85	1134,00	1239,34	1013,66	730,89
	2014	50,76	53,88	43,58	45,72	172,05	182,62	150,02	130,90	1168,08	1241,34	1051,15	740,26
	2015	48,54	51,14	41,57	45,69	175,99	185,40	153,07	132,04	1202,72	1269,38	1077,88	747,30
	2016	52,70	55,09	45,00	45,24	155,40	162,46	134,75	130,41	1082,08	1134,15	965,35	747,68
Nordeste	2005	15,08	21,71	8,64	36,38	50,12	72,18	44,01	89,53	329,23	526,64	311,05	464,24
	2006	20,66	26,28	14,42	36,75	60,77	77,31	52,14	90,69	404,17	538,10	369,37	474,52
	2007	20,80	26,05	16,55	37,34	65,15	81,59	58,27	92,14	453,49	580,12	428,57	485,36
	2008	22,64	27,38	19,92	38,05	67,76	81,96	61,63	93,77	496,80	620,41	494,91	498,75
	2009	25,73	30,97	21,47	38,40	81,91	98,57	74,83	96,44	580,07	714,57	562,65	516,74
	2010	26,42	32,16	25,12	39,82	82,01	99,84	77,09	99,49	582,20	735,54	578,43	537,83
	2011	31,02	35,50	27,03	40,92	97,21	111,26	86,26	102,59	689,71	802,52	665,46	560,42
	2012	35,02	41,48	33,25	41,62	94,23	111,61	89,09	104,42	711,47	873,28	722,51	574,65
	2013	35,75	41,38	34,11	41,89	111,80	129,39	104,64	104,84	866,46	1017,85	864,49	591,09
	2014	33,93	37,25	30,82	42,27	107,22	117,69	95,34	104,89	863,34	944,77	801,32	599,36
	2015	44,71	47,88	40,11	42,35	133,06	142,52	116,22	105,31	1064,49	1125,37	960,75	602,80
	2016	41,27	43,10	36,48	41,49	142,29	148,60	121,87	103,41	1077,64	1099,25	943,64	589,09
Norte	2005	26,59	40,17	17,86	47,55	96,24	145,40	90,50	117,35	609,01	993,66	539,89	611,67
	2006	27,41	39,83	21,49	48,05	91,16	132,46	90,95	119,44	565,69	871,81	552,00	626,32
	2007	39,98	55,75	34,17	48,55	112,02	156,22	113,63	121,63	693,21	1012,57	702,07	637,22
	2008	37,15	50,10	34,34	49,33	99,12	133,67	108,97	122,99	682,41	972,62	759,61	646,58
	2009	31,20	41,73	32,07	48,90	107,38	143,61	106,84	125,20	735,57	1017,65	751,30	656,92
	2010	41,30	55,72	41,15	50,06	113,90	153,68	113,73	127,63	667,43	959,87	769,91	666,56
	2011	34,94	44,25	32,52	50,51	107,46	136,12	111,99	129,19	771,82	1020,56	786,33	680,53
	2012	41,27	51,66	40,65	50,39	146,94	183,94	150,06	128,77	896,91	1192,07	1008,21	683,37
	2013	40,97	50,91	45,35	50,41	134,38	166,98	139,06	129,65	901,30	1166,73	997,42	699,20
	2014	47,56	56,58	48,87	50,36	143,10	170,23	141,27	131,74	988,09	1223,02	1047,64	709,97
	2015	48,34	55,95	49,37	49,96	152,95	177,01	147,96	131,80	1119,29	1343,47	1164,32	714,14
	2016	44,99	50,62	45,50	48,69	152,58	171,67	144,37	127,64	1055,21	1227,01	1074,09	697,73

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 1 - Taxas anuais (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e ITRi pelo GBD por grupo etário, região e ano. Brasil, 2005-2016 (cont.)

Região	Ano	Grupo etário (anos)											
		60-64				65-79				≥80			
		Taxa PNM			Taxa ITRi-GBD	Taxa PNM			Taxa ITRi-GBD	Taxa PNM			Taxa ITRi-GBD
		SC	CBA	CBAR		SC	CBA	CBAR		SC	CBA	CBAR	
Sudeste	2005	40,74	46,73	34,05	62,60	138,27	158,62	118,76	167,43	912,29	1052,35	819,19	900,40
	2006	49,30	54,16	40,78	63,00	162,29	178,29	137,48	170,56	1080,06	1201,48	964,69	917,72
	2007	49,63	55,52	42,87	63,18	165,02	184,58	145,85	171,62	1065,77	1191,38	979,35	920,16
	2008	49,53	54,70	43,03	63,71	163,13	180,15	144,30	173,35	1037,05	1151,15	960,65	928,84
	2009	52,72	58,64	46,68	63,83	172,93	192,37	158,77	175,46	1090,40	1223,09	1041,38	947,17
	2010	53,69	58,05	47,15	63,71	184,84	199,85	165,67	175,00	1180,72	1277,96	1096,43	965,61
	2011	56,57	60,93	50,02	64,00	181,75	195,74	166,99	173,51	1197,06	1296,05	1130,62	974,37
	2012	55,56	60,68	50,48	63,63	181,98	198,75	169,32	171,87	1193,92	1314,71	1158,07	974,93
	2013	59,71	64,35	53,27	64,02	191,68	206,56	177,66	172,35	1219,32	1333,52	1173,30	991,78
	2014	59,60	63,61	53,35	63,64	192,27	205,22	178,63	169,76	1268,99	1367,26	1215,97	998,68
	2015	59,85	63,48	53,56	63,44	194,10	205,87	180,66	168,18	1326,77	1421,31	1271,32	1012,44
	2016	67,13	70,75	60,01	62,81	198,40	209,09	184,85	164,07	1301,85	1386,56	1246,55	1039,62
Sul	2005	26,19	28,23	18,25	40,73	91,44	98,58	69,52	110,40	662,09	727,85	498,73	588,41
	2006	32,50	34,63	23,38	40,99	107,23	114,23	83,64	112,40	701,48	771,55	564,93	597,63
	2007	32,35	33,67	23,57	41,37	112,74	117,31	88,40	114,69	722,26	763,16	583,08	610,60
	2008	32,91	35,10	25,01	41,32	104,46	111,39	84,83	115,41	681,23	748,75	581,70	617,59
	2009	34,25	35,97	26,20	41,04	120,33	126,38	100,20	116,70	765,49	819,22	662,24	630,83
	2010	34,40	36,19	28,80	40,91	123,34	129,74	104,49	117,05	820,15	873,30	720,57	647,10
	2011	34,70	35,34	26,53	40,82	130,44	132,84	106,07	116,66	903,40	922,98	753,71	656,70
	2012	32,27	34,17	27,57	40,47	125,43	132,79	108,35	115,79	790,00	867,28	748,69	659,59
	2013	35,50	36,24	28,46	40,34	136,92	139,77	115,38	115,52	927,47	956,52	796,95	671,37
	2014	39,28	40,24	32,57	40,52	135,95	139,27	115,69	115,65	915,92	951,94	810,95	681,79
	2015	37,19	37,91	31,07	40,39	132,49	135,04	112,98	114,88	936,33	967,19	829,24	688,18
	2016	47,08	47,75	39,58	40,42	138,85	140,82	118,57	113,83	996,50	1022,99	881,96	708,89

Legenda: Taxa PNM-SC: Taxa de pneumonia sem correção; Taxa PNM-CBA: Taxa de pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa; Taxa PNM-CBAR: Taxa de pneumonia corrigida p pesquisa da busca ativa e redistribuição; Taxa ITRi-GBD: Taxa de infecção do trato respiratório inferior pela Global Burden Disease.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 2. Ajustes do modelo de regressão linear para as taxas anuais (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e ITRi pelo GBD por grupo etário, região e ano. Brasil, 2005-2016

Região	Taxa	Grupo etário (anos)											
		60-64				65-79				≥80			
		B ₀	B ₁	R ²	p-valor	B ₀	B ₁	R ²	p-valor	B ₀	B ₁	R ²	p-valor
Centro-Oeste	PNM-SC	-2.623,28	1,33	0,75	0,00	-9.187,18	4,64	0,76	0,00	-79.253,11	39,92	0,83	0,00
	PNM-CBA	-2.159,01	1,10	0,64	0,00	-7.710,01	3,92	0,69	0,00	-72.315,14	36,51	0,78	0,00
	PNM-CBAR	-2.309,90	1,17	0,65	0,00	-8.649,69	4,37	0,77	0,00	-74.116,02	37,31	0,79	0,00
	ITRi - GBD	310,21	-0,13	0,76	0,00	-1.852,30	0,99	0,88	0,00	-22.808,20	11,69	0,96	0,00
Nordeste	PNM-SC	-4.852,43	2,43	0,94	0,00	-15.594,48	7,80	0,96	0,00	-135.659,48	67,81	0,97	0,00
	PNM-CBA	-4.274,03	2,14	0,90	0,00	-13.727,79	6,88	0,95	0,00	-116.366,77	58,28	0,96	0,00
	PNM-CBAR	-5.214,50	2,61	0,94	0,00	-13.694,46	6,85	0,97	0,00	-121.006,05	60,51	0,98	0,00
	ITRi - GBD	-1.162,76	0,60	0,91	0,00	-3.106,01	1,59	0,89	0,00	-27.463,68	13,93	0,95	0,00
Norte	PNM-SC	-3.883,61	1,70	0,72	0,00	-11.702,45	5,88	0,85	0,00	-95.061,13	47,68	0,90	0,00
	PNM-CBA	-1.916,00	1,01	0,33	0,05	-7.281,50	3,70	0,56	0,01	-68.085,54	34,40	0,77	0,00
	PNM-CBAR	-5.094,72	2,55	0,82	0,00	-10.968,65	5,52	0,83	0,00	-110.098,37	55,18	0,93	0,00
	ITRi - GBD	-321,55	0,19	0,42	0,02	-2.269,11	1,09	0,81	0,00	-17.626,69	9,10	0,94	0,00
Sudeste	PNM-SC	-3.582,01	1,81	0,91	0,00	-8.998,49	4,56	0,88	0,00	-63.280,46	32,05	0,90	0,00
	PNM-CBA	-3.187,69	1,62	0,89	0,00	-7.504,34	3,83	0,85	0,00	-55.608,15	28,29	0,90	0,00
	PNM-CBAR	-3.743,50	1,89	0,94	0,00	-10.699,39	5,40	0,92	0,00	-73.777,58	36,94	0,94	0,00
	ITRi - GBD	-12,46	0,04	0,09	0,36	795,13	-0,31	0,11	0,28	-22.516,79	11,68	0,98	0,00
Sul	PNM-SC	-2.269,58	1,45	0,69	0,00	-7.582,81	3,83	0,86	0,00	-59.185,15	29,85	0,88	0,00
	PNM-CBA	-1.999,85	1,01	0,64	0,00	-6.689,99	3,39	0,84	0,00	-52.288,98	26,44	0,92	0,00
	PNM-CBAR	-2.686,32	1,35	0,83	0,00	-8.147,99	4,10	0,90	0,00	-66.488,22	33,42	0,97	0,00
	ITRi - GBD	192,01	-0,08	0,57	0,00	-336,72	0,23	0,18	0,17	-20.466,51	10,50	0,99	0,00

Legenda: Taxa PNM-SC: Taxa de pneumonia sem correção; Taxa PNM-CBA: Taxa de pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa; Taxa PNM-CBAR: Taxa de pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa e redistribuição; Taxa ITRi-GBD: Taxa de infecção do trato respiratório inferior pela Global Burden Disease.

Fonte: Elaboração própria.

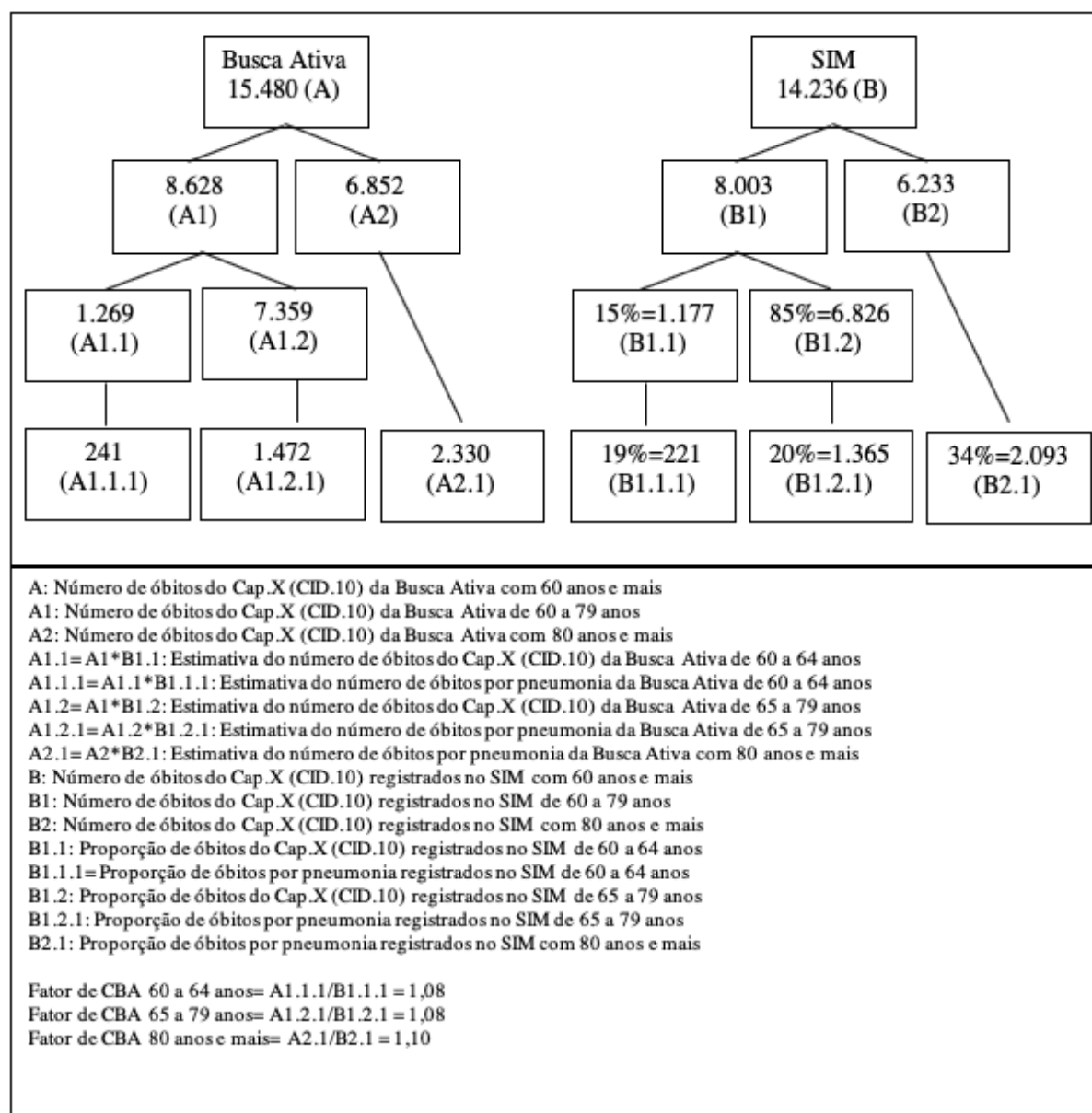
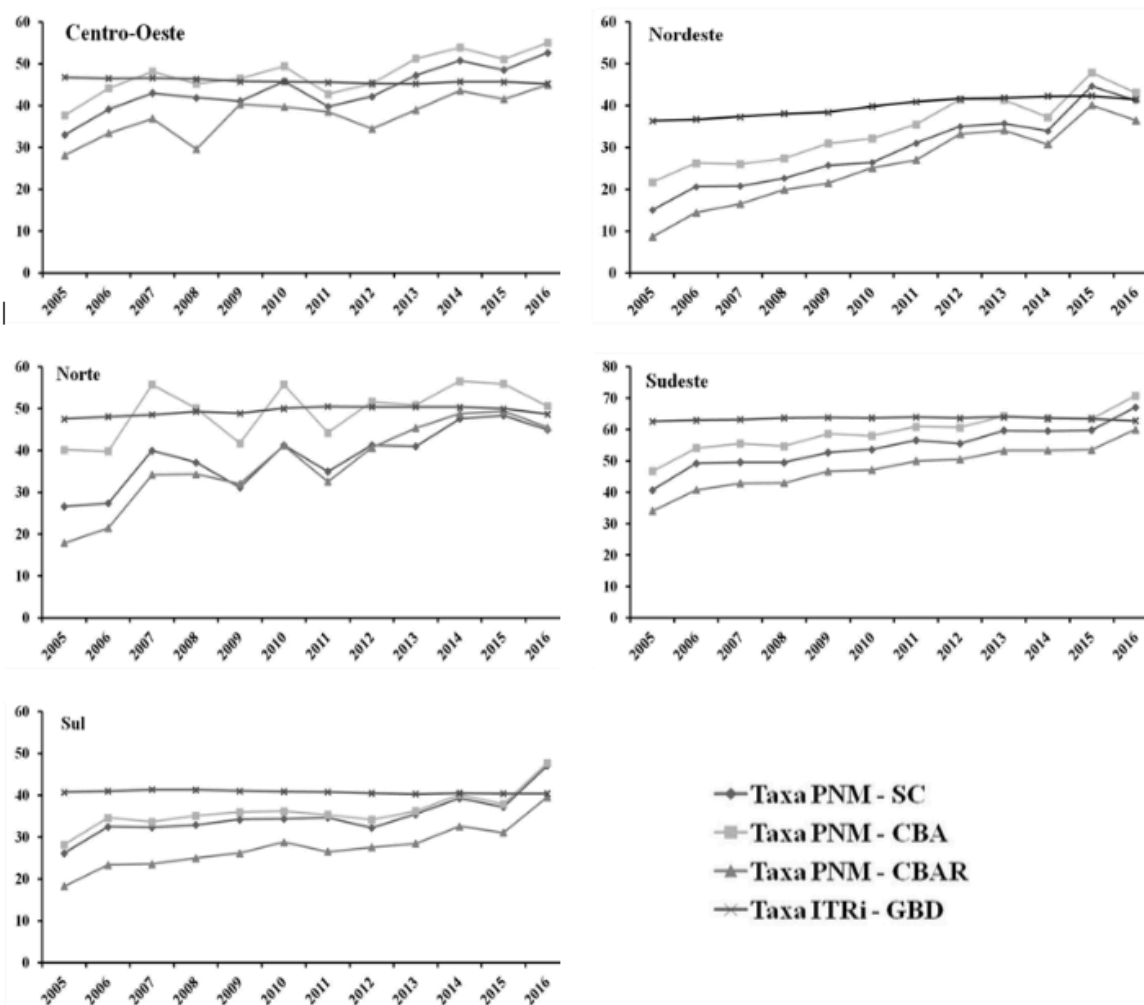


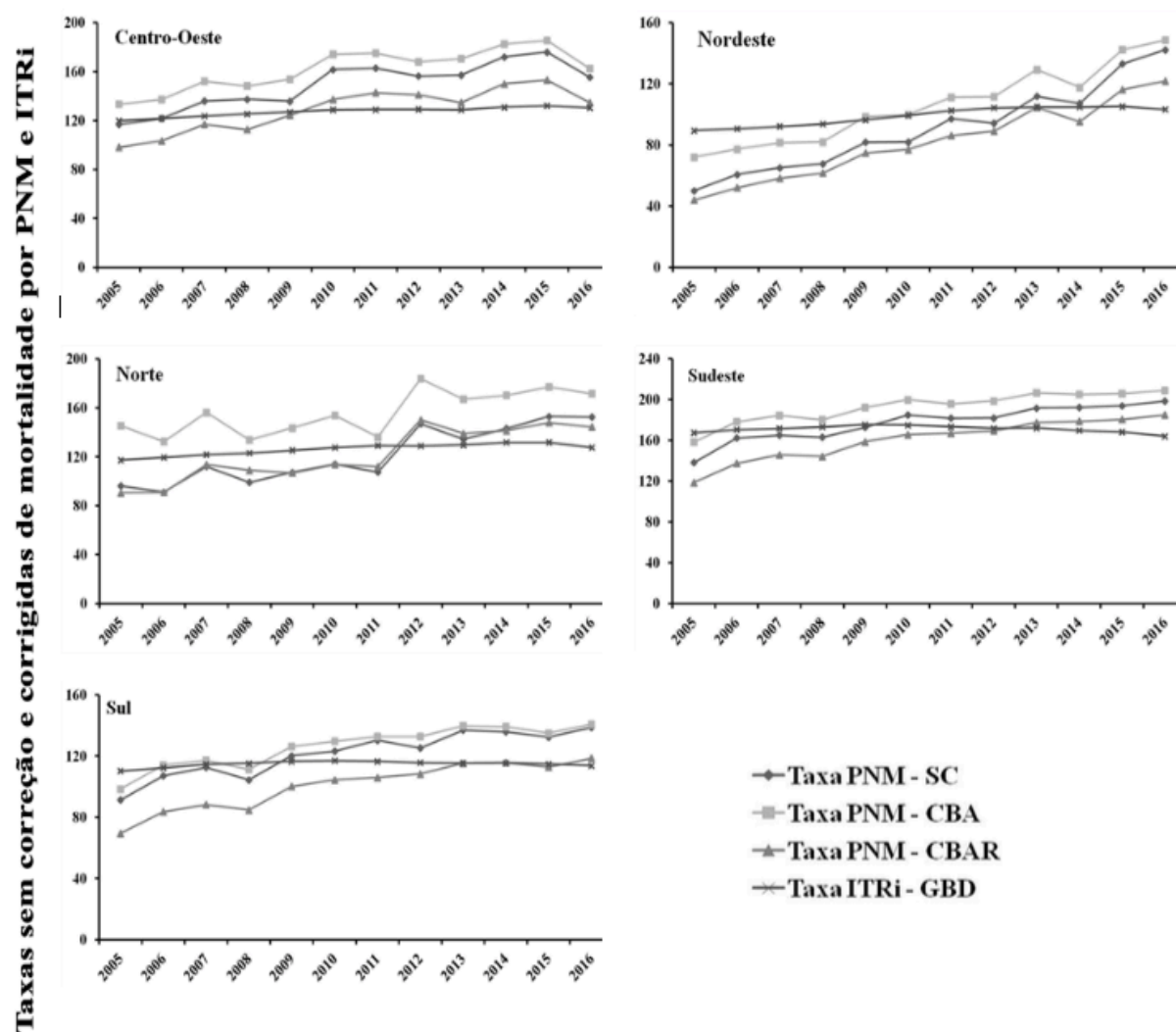
Figura 1. Exemplo da estratégia realizada para o cálculo do fator de CBA para pneumonia em 60 anos e mais na região Sul em 2005

Fonte: Elaboração própria.

Taxas sem correção e corrigidas de mortalidade por PNM e ITRI


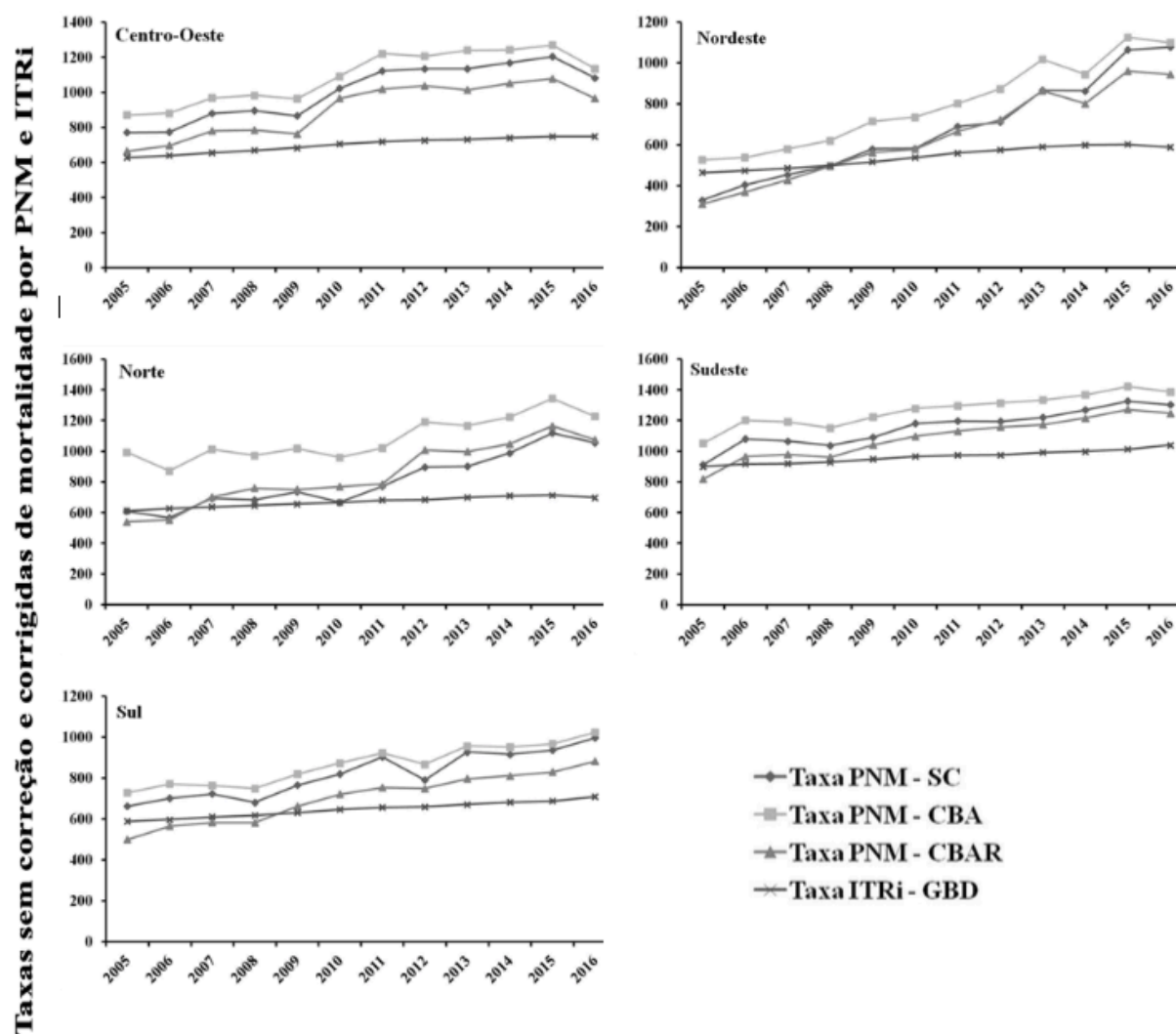
Taxa PNM-SC: Taxa de pneumonia sem correção; Taxa PNM-CBA: Taxa de pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa; Taxa PNM-CBAR: Taxa de pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa e resignação; Taxa ITRI-GBD: Taxa de infecção do trato respiratório inferior pela *Global Burden Disease*.

Figura 2. Tendência das taxas (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e infecção de trato respiratório inferior em idosos de 60 a 64 anos por região. Brasil, 2005 - 2016.



Taxa PNM-SC: Taxa de pneumonia sem correção; Taxa PNM-CBA: Taxa de pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa; Taxa PNM-CBAR: Taxa de pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa e redesignação; Taxa ITRI-GBD: Taxa de infecção do trato respiratório inferior pela *Global Burden Disease*.

Figura 3. Tendência das taxas (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e infecção de trato respiratório inferior em idosos de 65 a 79 anos por região. Brasil, 2005 - 2016.



Taxa PNM-SC: Taxa de pneumonia sem correção; Taxa PNM-CBA: Taxa de pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa; Taxa PNM-CBAR: Taxa de pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa e redesignação; Taxa ITRI-GBD: Taxa de infecção do trato respiratório inferior pela *Global Burden Disease*.

Figura 4. Tendência das taxas (por 100.000) sem correção e corrigidas de mortalidade por pneumonia e infecção de trato respiratório inferior em idosos de 80 anos ou mais por região. Brasil, 2005 - 2016.

APÊNDICE A - TABELA S1 - Número de óbitos sem correção e corrigidos por pneumonia e ITRi pelo GBD por grupo etário de idosos, região e ano. Brasil, 2005-2016

Região	Ano	Grupo etário (anos)											
		60-64				65-79				≥80			
		Óbitos PNM			Óbitos ITRi-GBD	Óbitos PNM			Óbitos ITRi-GBD	Óbitos PNM			Óbitos ITRi-GBD
		SC	CBA	CBAR		SC	CBA	CBAR		SC	CBA	CBAR	
Centro-Oeste	2005	104	119	89	147	600	685	504	616	774	875	667	631
	2006	129	146	110	153	653	737	555	653	816	930	734	674
	2007	149	167	128	161	761	852	654	693	980	1.079	870	730
	2008	153	165	108	169	803	867	658	733	1.056	1.159	925	788
	2009	158	179	155	176	829	939	759	776	1.080	1.202	951	853
	2010	186	200	161	186	1.033	1.113	877	823	1.348	1.440	1.275	930
	2011	170	183	165	195	1.091	1.174	956	864	1.566	1.703	1.421	1.002
	2012	190	204	155	204	1.099	1.180	993	908	1.675	1.780	1.531	1.073
	2013	224	243	185	215	1.160	1.259	994	951	1.774	1.939	1.586	1.143
	2014	253	269	217	228	1.334	1.416	1.163	1.015	1.938	2.060	1.744	1.228
	2015	254	268	218	239	1.434	1.511	1.247	1.076	2.119	2.236	1.899	1.317
	2016	289	302	247	248	1.331	1.391	1.154	1.117	2.027	2.125	1.808	1.401
Nordeste	2005	197	284	113	475	1.206	1.737	1.059	2.154	2.042	3.266	1.929	2.879
	2006	278	354	194	494	1.495	1.902	1.282	2.231	2.569	3.420	2.348	3.016
	2007	290	363	231	521	1.637	2.050	1.464	2.315	2.965	3.793	2.802	3.173
	2008	328	397	289	551	1.740	2.105	1.583	2.408	3.345	4.177	3.332	3.358
	2009	387	466	323	577	2.155	2.593	1.969	2.537	4.016	4.947	3.895	3.578
	2010	411	500	391	619	2.218	2.700	2.085	2.691	4.134	5.223	4.107	3.819
	2011	498	570	434	657	2.710	3.101	2.405	2.860	5.016	5.836	4.840	4.076
	2012	579	686	550	688	2.714	3.215	2.566	3.008	5.294	6.498	5.376	4.276
	2013	608	704	580	712	3.331	3.855	3.118	3.123	6.603	7.757	6.588	4.505
	2014	594	652	540	740	3.303	3.626	2.937	3.231	6.764	7.402	6.278	4.696
	2015	807	864	724	764	4.234	4.535	3.698	3.351	8.616	9.109	7.776	4.879
	2016	769	803	680	773	4.673	4.880	4.002	3.396	9.049	9.230	7.924	4.947
Norte	2005	73	110	49	131	428	647	402	522	531	866	471	533
	2006	78	113	61	137	420	610	419	550	510	786	498	565
	2007	118	165	101	143	535	746	543	581	650	949	658	598
	2008	114	154	105	151	491	662	540	609	668	952	744	633
	2009	100	134	103	157	552	738	549	644	753	1.042	769	672
	2010	139	188	139	168	608	820	607	681	715	1.028	825	714
	2011	124	157	115	179	596	755	621	717	866	1.145	882	764
	2012	155	194	153	189	847	1.060	865	742	1.055	1.402	1.186	804
	2013	163	203	180	201	806	1.002	834	778	1.112	1.439	1.231	863
	2014	200	238	206	212	895	1.065	884	824	1.279	1.583	1.356	919
	2015	214	248	219	221	1.000	1.157	967	862	1.520	1.824	1.581	970
	2016	209	235	211	226	1.045	1.176	989	874	1.504	1.749	1.531	994

Fonte: Elaboração própria.

Tabela S1 - Número de óbitos sem correção e corrigidos por pneumonia e ITRi pelo GBD por grupo etário de idosos, região e ano. Brasil, 2005-2016 (*cont.*)

Região	Ano	Grupo etário											
		60-64				65-79				≥80			
		Óbito PNM			Óbitos ITRi-GBD	Óbitos PNM			Óbitos ITRi-GBD	Óbitos PNM			Óbitos ITRi-GBD
		SC	CBA	CBAR		SC	CBA	CBAR		SC	CBA	CBAR	
Sudeste	2005	949	1.089	793	1.458	5.985	6.866	5.140	7.247	9.019	10.404	8.099	8.902
	2006	1.199	1.317	992	1.532	7.205	7.915	6.103	7.572	11.288	12.557	10.082	9.591
	2007	1.269	1.419	1.096	1.615	7.505	8.395	6.633	7.806	11.807	13.199	10.850	10.194
	2008	1.336	1.475	1.161	1.718	7.605	8.398	6.727	8.082	12.176	13.516	11.279	10.905
	2009	1.499	1.668	1.327	1.815	8.287	9.219	7.609	8.408	13.529	15.175	12.921	11.752
	2010	1.605	1.735	1.410	1.905	9.141	9.883	8.193	8.654	15.419	16.689	14.318	12.610
	2011	1.774	1.911	1.569	2.007	9.307	10.023	8.551	8.885	16.409	17.766	15.498	13.356
	2012	1.823	1.991	1.656	2.088	9.679	10.571	9.006	9.141	17.146	18.881	16.631	14.001
	2013	2.046	2.205	1.825	2.194	10.616	11.440	9.839	9.545	18.318	20.034	17.627	14.900
	2014	2.129	2.272	1.906	2.274	11.106	11.854	10.318	9.806	19.928	21.471	19.095	15.683
	2015	2.226	2.361	1.992	2.359	11.706	12.416	10.896	10.142	21.770	23.321	20.860	16.612
	2016	2.595	2.735	2.320	2.428	12.503	13.177	11.649	10.340	22.319	23.771	21.371	17.823
Sul	2005	221	238	154	344	1.365	1.472	1.038	1.648	2.093	2.301	1.577	1.860
	2006	286	305	206	361	1.650	1.758	1.287	1.730	2.349	2.584	1.892	2.001
	2007	298	310	217	381	1.788	1.861	1.402	1.819	2.568	2.713	2.073	2.171
	2008	318	339	242	399	1.709	1.822	1.388	1.888	2.572	2.827	2.196	2.332
	2009	347	364	265	416	2.035	2.137	1.695	1.974	3.063	3.278	2.650	2.524
	2010	365	384	306	434	2.162	2.274	1.831	2.052	3.468	3.693	3.047	2.736
	2011	385	392	294	453	2.375	2.419	1.931	2.124	4.030	4.117	3.362	2.929
	2012	374	396	319	469	2.377	2.516	2.053	2.194	3.714	4.077	3.520	3.101
	2013	429	438	344	487	2.705	2.761	2.279	2.282	4.590	4.734	3.944	3.323
	2014	494	506	410	510	2.803	2.871	2.385	2.384	4.767	4.954	4.221	3.548
	2015	486	495	406	528	2.853	2.908	2.433	2.474	5.120	5.289	4.534	3.763
	2016	638	647	536	548	3.125	3.169	2.669	2.562	5.723	5.875	5.065	4.071

Legenda: Óbitos PNM-SC: Número de óbitos por pneumonia sem correção; Óbitos PNM-CBA: Número de óbitos por pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa; Óbitos PNM-CBAR: Número de óbitos por pneumonia corrigida pela pesquisa da busca ativa e redistribuição; Óbitos ITRi-GBD: Número de óbitos por infecção do trato respiratório inferior pela Global Burden Disease.

Fonte: Elaboração própria.

**5.2 ARTIGO 2 - REDUCTION OF PNEUMONIA MORTALITY BURDEN
IN OLDER PEOPLE IN BRAZIL AFTER 10-VALENT
PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE INTRODUCTION: AN
ECOLOGICAL STUDY**

**REDUCTION OF PNEUMONIA MORTALITY BURDEN IN OLDER
PEOPLE IN BRAZIL AFTER PCV-10**

Denismar Borges de Miranda,^{1*} Gabriela Moreira Policena,¹ Áurea Isis Cassimiro Lima,² Ruth
Minamisava,³ Ana Luiza Bierrenbach,^{1,4} Ana Lúcia Andrade,¹ and Otaliba Libânio de Moraes
Neto¹

¹Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Rua 235, s/n,
Setor Universitário, 74605-050, Goiânia/GO, Brazil

²Federal Institute of Bahia, Rua Emídio dos Santos, s/n - Barbalho, 40301-015, Salvador/BA,
Brazil

³School of Nursing, Federal University of Goiás, R. 227 - Setor Leste Universitário,
Goiânia/GO, 74605-080, Goiânia, Brazil

⁴Teaching and Research Institute, Sírio-Libanês Hospital, Rua Dona Adma Jafet, 91, 01308-
050, São Paulo/SP, Brazil

Corresponding author

E-mail: (DBM) denismarmiranda@hotmail.com

Abstract

The objective of this study is to evaluate the indirect impact of 10-valent Conjugated Pneumococcal Vaccine in the reduction of mortality due to pneumonia in the elderly in Brazil, after the introduction of this vaccine in the childhood immunization schedule in 2010. This is a time-series study of the mortality rates from pneumonia in the elderly from 2005 to 2016. For the analysis of the time series, the predictive models of pneumonia rates, if the vaccine was not implemented, were Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average (SARIMA) in the presence of seasonality, Auto Regressive Integrated Moving Averages (ARIMA) when there was only trend, and Autoregressive Moving Average (ARMA) in the absence of trend and seasonality. The percentage difference between observed and predicted rates was calculated considering a statistical significance of 5%. Interrupted time series analysis showed that the pneumonia mortality rates estimated by the study were significantly lower than those predicted by the analysis models. There was probably an indirect impact of PCV-10 on the elderly. In the Southeast region, a statistically significant difference was observed between the observed and predicted rates in the three age groups of the elderly.

Keywords: 10-valent pneumococcal vaccine. Mortality. Pneumonia. Elderly. Interrupted time-series analysis. Vaccination. Herd effect.

56 Introduction

57 Pneumococcal disease (PD) in older individuals is considered a public health problem
58 in Brazil and worldwide and has been the primary cause of morbidity and mortality in this age
59 group [1-3]. With the aging of the population, especially in Brazil, studies on PD in the older
60 individuals have identified high burden of PD, with *Streptococcus pneumoniae*
61 (pneumococcus) being the main bacterial agent of pneumonia [3]. The introduction of
62 pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in any immunization program was accompanied by a
63 reduction in morbidity due to PD and consequently in child mortality [3].

64 In Brazil, 10-valent PCV (PCV-10) was incorporated into the National Immunization
65 Program (PNI) in March 2010, freely available for all children under 2 years. The schedule
66 used until 2015 was three doses for children aged two, four, and six months and one booster for
67 those aged between 12 and 15 months (3+1 schedule) [4]. In January 2016, the 3+1 schedule
68 was replaced by the 2+1 schedule (two primary doses at two and four months, followed by a
69 booster between 12 months and 4 years of age) [5]. Since its introduction, there has been a
70 significant increase in vaccination coverage, from 81.7% in 2011 to 95.0% in 2016 [6].

71 Studies conducted worldwide have shown a significant reduction in hospitalizations
72 for pneumonia, both in children and in older people, after the introduction of PCV. In the United
73 States (US), a reduction of 26% in outpatient care and 40% in hospitalizations for pneumonia
74 in children under 1 year old was observed after the introduction of 7-valent PCV (PCV-7) [7]
75 and a reduction of 21% in hospitalization rates in children under 2 years old was observed after
76 the introduction of 13-valent PCV (PCV-13) compared with the pre-vaccination period [8].
77 Similar results were obtained in children in California, US [9], South Africa [10], Gambia [11],
78 and Denmark [12]. In Brazil, there was a 17.4% reduction in hospitalizations for pneumonia in

children in the target age range for PCV-10 vaccine [13]. Previous studies have shown the impact and effectiveness of the vaccine in preventing invasive PD in children after the vaccine was introduced in the childhood immunization schedule of the PNI [14,15]. A study conducted in Brazilian capitals showed a reduction in hospitalizations for pneumonia only 1 year after the introduction of the vaccine in the PNI. The reduction rates observed in the municipalities of Belo Horizonte, Curitiba, and Recife were 28.7%, 23.3%, and 27.4%, respectively [16].

Considering this evidence in children, it is important to assess the indirect impact on children outside the target age range for vaccination and on adults. In the US, there was a reduction in hospitalizations, after the introduction of PCV-7 [17] and PCV-13 [8], among unvaccinated adults. In some European countries, the incidence of PD in older individuals decreased moderately 5 years after PCV-10 and PCV-13 were introduced in the childhood immunization schedule [18]. In Brazil, the incidence of pneumonia reduced from 11% to 27% among non-vaccinated individuals (10–49 years) but did not reduce in the older population [13].

While the effect of vaccination on pneumonia morbidity is well established worldwide, few previous studies have addressed the impact of PCV on pneumonia mortality [12,17,19,20]. In Denmark, a 28% reduction in PD mortality within 30 days was reported, falling from 3.4 to 2.4 deaths per 100,000 inhabitants [12]. This same study observed a reduction in mortality in all age groups. A reduction from 4.6 to 1.7 deaths per 100,000 inhabitants was observed in the annual mortality data comprising older people aged 65 years or older in the United States [19]. Approximately 90% of the reduction in mortality from pneumococcal pneumonia among adults aged 18 years or older in the US can be explained by the herd protection provided after PCV-7 introduction [17]. A recent systematic review identified a reduction of approximately 30% in the risk of pneumonia mortality in adults after introduction of PCV-13 [20]. In Brazil, no study so far has investigated the impact of PCV-10 on pneumonia mortality. Hence, this study aimed

to evaluate the indirect impact of PCV-10 in reducing pneumonia mortality in older people in Brazil after the introduction of this vaccine in the childhood immunization schedule in 2010.

Materials and Methods

Study design

An ecological study with interrupted time series design was conducted to compare the pneumonia mortality rates among older people before and after receiving a PCV-10 vaccine.

Place of study and population

This study used epidemiological, demographic, and socioeconomic information from the five macro-regions of Brazil: North, Northeast, Southeast, South, and Central West. The population estimate in the country for 2010 was 190 million people [21]. The study included older people (60 years and older) according to the Brazilian legislation [22]. The older people selected died from pneumonia with basic cause of death coded as pneumonia (ICD-10: J12–J18).

Intervention

PCV-10 was introduced in Brazil by the PNI from March to September 2010. The vaccine is offered free of charge to children up to 2 years by 2015 (3+1 schedule) [4]. The 2+1 schedule started was incorporated in the PNI in January 2016 [5].

Period of study

We chose the pre-vaccination period from January 2005 to December 2009 and the post-vaccination period from January 2011 to December 2016 to analyze the interrupted time series. The year 2010 was also excluded in the analysis as it was the period when PCV-10 was introduced.

Source of mortality data

The study was conducted using mortality data from the Mortality Information System (SIM). The data were extracted without personal identifiers and were publicly available on an electronic platform [23]. The data registered in the SIM were obtained from death certificates (DC) issued by attending physicians. The causes of death were coded according to the 10th Edition of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [24]. In a previous study that evaluated the SIMs of several countries from 1980 to 2012, the data from Brazil and other 27 other countries were considered good. The SIM covers most deaths. However, this database is not updated regularly and includes a considerable proportion of garbage codes, compared with the database in other countries included in the group of countries with very good/optimal SIMs [25].

In this study, the pneumonia mortality data of older people in Brazil were updated based on the following methodological strategies: (i) correction factor for underreporting deaths from pneumonia from active search [26,27] and (ii) redistribution of the basic cause of death using a procedure linking the SIM database and the Hospital Information System of the Unified Health System (SIH-SUS) [28].

The first strategy involved the use of correction factors estimated based on the Active Search for Deaths and Births Survey conducted in 2005 and 2006 in Brazil. The source of mortality data was the SIM. The age group of 60 to 79 years, available online in the active search survey, was used to estimate the number of deaths by age group from 60 to 64 years and from 65 to 79 years. The same method was used to define the number of underreported deaths from pneumonia (ICD-10: J12–J18) in relation to deaths from respiratory system diseases (Cap. X - ICD-10). Knowledge on the number of underreported deaths from pneumonia in 2005–2013, by age group (60–64 years, 65–79 years, and 80 years or older), in Brazil, different regions, and different states helped calculate the correction factor estimated from the Active

Search conducted by the Ministry of Health and Fiocruz [26] from 2014 to 2016, which was referred to as active search correction (ASC). Moreover, a linear regression model was used to predict the ASC factor from 2014 to 2016. This annual correction factor was applied to the monthly rates for each year.

The second strategy, correction factor for data on pneumonia mortality registered in the SIM, was developed based on the study on redistribution of the basic cause of death pairing the data between the SIM and the SIH-SUS from 2008 to 2013 [28]. A linear regression model was also used to predict a correction factor for the years 2005 to 2007 and 2014 to 2016. Similar to the first strategy, this annual correction factor was applied to the monthly rates of each year.

Data analysis

Pre- and post-vaccination pneumonia mortality rates per 100,000 inhabitants were estimated by month, year, age group (60–64 years, 65–79 years, and 80 years or older), and geographical location (Brazil, regions, and states). The numerator was calculated based on the monthly number of deaths from pneumonia registered in the SIM as the basic cause of death after correction. The denominator was composed of the monthly population, estimated by the interpolation of the population using the exponential method. Estimates from Census 2000 and 2010 for July 1 of each year, available on the online platform of the Brazilian Institute of Geography and Statistics, were used (IBGE) [21].

The time series analysis was conducted based on the following steps: (i) evaluation of the series behavior (pre-vaccination) regarding the presence or absence of trend and seasonality using the Mann-Kendall and Kruskal-Wallis tests, for each geographic region and age group, respectively: The most appropriate model was selected to predict the post-vaccination series, that is, to predict the behavior of the series in the absence of the intervention, as if PCV-10 vaccination had not occurred; (ii) interrupted time series analysis: The method described by Box-Jenkins was used. This method is based on the premise that each value of the time series

can be explained by previous values using temporal correlation structure that usually exists between the values of the series. As data of time series are collected sequentially over time, serial autocorrelation is expected over time [29]. This model has been widely used for modeling and prediction in health care applications, as it captures the behavior of demand variables using time series historical data [30–32].

The Box-Jenkins model, generically known as Autoregressive Integrated Moving Averages (ARIMA), originated from the autoregressive (AR) and moving averages (MA) models and from the combination of AR and MA models resulting in the Autoregressive Moving Average (ARMA) model [33]. In the AR model (p), the actual value of the time series is expressed as a linear combination of p previous values and a random noise, which is expressed as

$$Z_t = \phi_1 Z_{t-1} + \phi_2 Z_{t-2} + \cdots + \phi_p Z_{t-p} + a_t \quad \text{Equation 1}$$

where p is the order of AR (p), Z_t is the time series observed at moment t , a_t is the random noise in a normal distribution with mean 0 and variance equal to 1, and $\phi_1, \dots, \phi_p$ are AR(p) parameters. By including the lag operator B , which defines $Z_{t-1} = BZ_t$; and consequently $Z_{t-p} = B^p Z_t$, Equation 1 can be rewritten as

$$\phi_p(B)Z_t = a_t \quad \text{Equation 2}$$

where $\phi_p(B)$ is the AR(p) operator, defined by

$$\phi_p(B) = 1 - \phi_1 B - \phi_2 B^2 - \cdots - \phi_p B^p \quad \text{Equation 3}$$

The MA(q) model, which compares the autocorrelation structure of the current period prediction residuals with those occurring in previous periods, is described in the following equation:

$$z_t = a_t - \theta_1 a_{t-1} - \theta_2 a_{t-2} - \dots - \theta_q a_{t-q} \quad \text{Equation 4 or} \quad z_t = \theta_q(B) a_t$$

Equation 5

where q is the order of $MA(q)$, $\theta_1, \dots, \theta_q$ are the parameters of $MA(q)$ model, and $\theta_q(B)$ as

$$\theta_q(B) = 1 - \theta_1 B - \theta_2 B^2 - \dots - \theta_q B^q \quad \text{Equation 6}$$

Equations 2 and 6 are combined to increase the flexibility in the adaptation of time series, forming the ARMA model (p,q) with processes of both $AR(p)$ and $MA(q)$. The model is expressed as

$$\phi_p(B) z_t = \theta_q(B) a_t \quad \text{Equation 7}$$

The AR, MA, and ARMA models are used when the series is stationary, that is, their basic statistical properties, such as mean, variance, and covariance, remain constant over time. However, when the series is non-stationary, it is transformed into a stationary series through data differentiation. Thus, in addition to the previously described models, the integration component $I(d)$ is used, resulting in the ARIMA(p,d,q) model as expressed as

$$\phi_p(B) \Delta^d z_t = \theta_q(B) a_t \quad \text{Equation 8}$$

where $\Delta^d z_t = (1 - B)^d z_t$, and d is the order of differentiation.

Several time series have repetitive patterns that appear regularly at each time interval, as is the case of respiratory diseases, especially pneumonia, because it has a strong seasonality at certain periods of the year. When a time series displays potential seasonality indexed by s , the use of a multiplied seasonal ARIMA model is advantageous. This model also called Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average (SARIMA) $(p, d, q) (P, D, Q)$ can be expressed using the following equation:

$$\phi_p(B) \Phi_P(B^s) \Delta^d \Delta_s^D z_t = \theta_q(B) \Theta_Q(B^s) a_t \quad \text{Equation 9}$$

221 where $\Delta_s^D Z_t = (1 - B^s)^D Z_t$, D is the order of seasonal differentiation, and $\Phi_p(B^s)$ is the AR(p)
 222 seasonal operator defined by

$$223 \quad \Phi_p(B^s) = 1 - \Phi_1 B^s - \Phi_2 B^{2s} - \dots - \Phi_p B^{ps} \quad \text{Equation 10}$$

224 $\Theta_Q(B^s)$ is the MA(q) seasonal operator defined by

$$225 \quad \Theta_Q(B^s) = 1 - \Theta_1 B^s - \Theta_2 B^{2s} - \dots - \Theta_Q B^{Qs} \quad \text{Equation 11}$$

226 and $\Phi_1, \dots, \Phi_p$ are parameters of the AR(p) seasonal model and $\Theta_1, \dots, \Theta_Q$ are parameters of the MA(q)
 227 seasonal model.

228 A logarithm provides possible values for P and Q , and the value of D refers to the
 229 amount of differences that were used to make the series stationary [34]. When comparing two
 230 or more models, the one with the lowest Akaike information criteria (AIC) is chosen, since
 231 lower values indicate models that are closer to reality or with less loss of information in relation
 232 to the actual model [35]. After some AIC values (these being the lowest possible), some
 233 parameters are chosen so that, by combining the values of (p, d, q) , a model is selected for
 234 predicting values. Therefore, the graph provides the value of D , the algorithm provides the
 235 values of P and Q , and several attempts of possible combinations are made to obtain the values
 236 of p and q . In this study, three models were first set for P and Q , and 12 for p and q .

237 Following the Box-Jenkins model, ARIMA was applied in the presence of seasonality,
 238 ARIMA in the presence of only trend, and ARMA in the absence of trend and seasonality [33].

239 A linear regression model was used to estimate the inclinations of the trend curves of
 240 pneumonia mortality rates observed in the pre- and post-vaccination periods and those predicted
 241 by the models in the post-vaccination period. In the construction of the models, the mortality
 242 coefficients were considered as the dependent variable (Y axis) and the years of the study series
 243 adjusted for seasonality were considered as the independent variable (X axis). Classical
 244 assumptions such as normality, independence, and homoscedasticity of residuals were

determined for adjusting these models [36]. The Durbin-Watson test was used for detecting autocorrelation among the residuals. The accuracy of the model was measured using the coefficient of determination (R^2) with statistical significance of 5%.

Mean difference between predicted and observed rates in the post-vaccination period were compared using the Student's t test, considering two independent normal populations with unequal and unknown variances. The variation in the difference between the means was analyzed through the percentage variation (PV), as shown in Equation 12:

$$PV = \frac{\text{Average of observed monthly rates} - \text{Average of expected monthly rates}}{\text{Average of expected monthly rates}} \times 100$$

The indirect impact of PCV-10 vaccination on mortality from pneumonia in older people was considered when the mean of the observed monthly rates was lower than the mean of the predicted monthly rates, with a statistical significance of 5%.

Ethical aspects

This research was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil under number 162,532. Considering that national big data was used without personal identifiers, the REC waived the requirement to obtain an written consent.

Results

From 2005 to 2016, 8,572,429 older people aged 60 years or older who died were registered in the SIM, with 546,056 (6.37%) having pneumonia as the basic cause. After

applying the two correction factors, ASC and redistribution, the number of deaths from pneumonia analyzed was 501,380; of these, 297,342 (59.30%) were from the Southeast region, 90,410 (18.03%) from the Northeast region, 64,172 (12.80%) from the South region, 27,864 (5.56%) from the Midwest region, and 21,593 (4.31%) from the North region.

Trends in observed (black lines) and predicted (red lines) pneumonia mortality rates in Brazil and regions from 2005 to 2016 were presented by age group (60–64 years, 65–79 years, and 80 years and older) in Figs 1, 2, and 3, respectively. These figures and Table 1 show an increasing trend in pneumonia mortality rates in older people throughout the series, with a greater increase in the pre-vaccination period. The observed rates in the post-vaccination period were significantly lower than the those predicted by the regression models in the older population.

Fig 1. Observed (black line) and predicted (red line) pneumonia mortality rates (per 100,000) per month post-vaccination in older individuals aged 60–64 years in Brazil and in different regions (2005–2016)

Fig 2. Observed (black line) and predicted (red line) pneumonia mortality rates (per 100,000) per month post-vaccination in older individuals aged 65–79 years in Brazil and in different regions (2005–2016)

Fig 3. Observed (black line) and predicted (red line) pneumonia mortality rates (per 100,000) per month post-vaccination in older individuals aged 80 years or more in Brazil and in different regions (2005–2016)

Table 1. Adjustments of the linear regression model for the pneumonia mortality monthly rates (per 100,000) observed pre- (2005–2009) and post-vaccination (2011–2016) and predicted post-vaccination (2011–2016) by geographical location and age group

Geographical location	Rate	Age group (years)											
		60–64				65–79				≥80			
		B ₁	95% CI	R ²	p-value	B ₁	95% CI	R ²	p-value	B ₁	95% CI	R ²	p-value
Brazil	Observed pre	0.02	0.01; 0.03	0.44	0.000	0.05	0.04; 0.07	0.38	0.000	0.35	0.22; 0.49	0.33	0.000
	Observed post	0.01	0.01; 0.02	0.27	0.000	0.03	0.01; 0.05	0.15	0.001	0.24	0.12; 0.37	0.17	0.000
	Predicted post	0.02	0.02; 0.02	0.58	0.000	0.06	0.05; 0.07	0.57	0.000	0.38	0.29; 0.47	0.50	0.000
Midwest	Observed pre	0.01	0.00; 0.03	0.14	0.030	0.04	0.02; 0.07	0.19	0.001	0.20	0.05; 0.35	0.12	0.012
	Observed post	0.01	0.00; 0.02	0.07	0.026	0.00	−0.02; 0.02	0.00	0.228	−0.02	−0.16; 0.12	0.03	0.773
	Predicted post	0.02	0.01; 0.02	0.42	0.000	0.04	0.04; 0.05	0.68	0.000	0.18	0.12; 0.25	0.32	0.000
Northeast	Observed pre	0.02	0.02; 0.03	0.51	0.000	0.05	0.04; 0.06	0.56	0.000	0.44	0.35; 0.52	0.65	0.000
	Observed post	0.01	0.01; 0.02	0.24	0.000	0.05	0.04; 0.06	0.46	0.000	0.41	0.30; 0.51	0.48	0.000
	Predicted post	0.02	0.01; 0.02	0.47	0.000	0.06	0.05; 0.07	0.85	0.000	0.44	0.38; 0.49	0.79	0.000
North	Observed pre	0.03	0.02; 0.04	0.24	0.000	0.04	0.01; 0.06	0.25	0.010	0.44	0.28; 0.60	0.38	0.000
	Observed post	0.02	0.01; 0.03	0.25	0.002	0.03	0.01; 0.05	0.17	0.004	0.39	0.25; 0.53	0.33	0.000
	Predicted post	0.03	0.02; 0.03	0.75	0.000	0.00	−0.01; 0.01	0.38	1.000	0.38	0.31; 0.45	0.65	0.000
Southeast	Observed pre	0.02	0.01; 0.03	0.25	0.000	0.06	0.03; 0.09	0.28	0.000	0.31	0.11; 0.51	0.15	0.003

South	Observed post	0.01	0.00; 0.02	0.12	0.003	0.03	0.00; 0.05	0.07	0.029	0.19	0.01; 0.37	0.06	0.038
	Predicted post	0.02	0.02; 0.03	0.43	0.000	0.06	0.05; 0.08	0.44	0.000	0.37	0.24; 0.50	0.32	0.000
	Observed pre	0.01	0.00; 0.02	0.17	0.005	0.04	0.02; 0.07	0.27	0.001	0.24	0.07; 0.41	0.21	0.007
	Observed post	0.02	0.01; 0.02	0.22	0.000	0.02	-0.01; 0.04	0.08	0.196	0.18	0.02; 0.34	0.09	0.032
	Predicted post	0.03	0.02; 0.03	0.56	0.000	0.05	0.03; 0.07	0.37	0.000	0.24	0.11; 0.36	0.27	0.000

B₁: Increase in the linear component; R²: Coefficient of determination of the model; 95% CI: 95% confidence interval

293

294

Regional differences were found between the rates in the post-vaccination period. In older individuals aged 60–64 years (Fig 1), the observed rates of pneumonia mortality were lower than the predicted rates in all regions ($p<0.001$), except the Northeast ($p=0.909$). A similar situation was observed in older individuals aged 65 to 79 years (Fig 2). The observed rates were lower than those predicted for the Midwest, Northeast, Southeast, and South regions, while the observed rate in the North region was higher than the predicted rate. Moreover, statistically significant differences were only noted in the observed and predicted pneumonia mortality rates among older people aged 80 years or older living in the Southeastern and Midwestern regions (Fig 3). The observed rate in the Southeast region was lower than the predicted rate, while an inverse relationship was observed in the Midwest region. There were no statistically significant differences between the rates in the other regions. The definitions of trend and seasonality as well as the adjustment of the Box-Jenkins model by geographical location and age group are presented in Table S1.

Considering the period after PCV-10 introduction in Brazil, there was a significant reduction in the PD between the observed and predicted pneumonia mortality rates in older individuals. The PD between age groups increased from 4.67% to 10.34% (Table 2). The same variation was found among all age groups in the Southeastern region, among those aged 60–79 years for Midwest and South, among those aged 60–64 years for North, and those aged 65–79 years for Northeast. A statistically non-significant reduction was observed in older individuals aged 80 years or older living in the Northeastern and Northern regions. PCV-10 had no impact on reducing pneumonia mortality rates in older individuals aged 80 years or older living in the Midwest region and among those aged 65–79 years living in the Northern region. By contrast, pneumonia mortality rates increased to 16.19% ($p<0.001$) and 34.42% ($p<0.001$) in these age groups and regions, respectively. PV of the mean rates observed and predicted by the regression models in the states are shown in Table S2.

Table 2. Observed and predicted post-vaccination mean of pneumonia mortality monthly rates (per 100,000), percentage variation and mean difference with respective confidence intervals, geographical location, and age group. Brazil, 2011–2016

Geographical location	Age group	Mean		PV	Mean difference*	95% CI	p-value
		Observed	Predicted				
Brazil	60–64	3.64	4.06	–10.34	–0.42	–0.60; –0.25	0.000
	65–79	12.15	13.49	–9.93	–1.33	–1.85; –0.82	0.000
	≥80	85.51	89.7	–4.67	–4.18	–8.03; 0.33	0.033
Midwest	60–64	3.37	4.04	–16.57	–0.67	–0.92; –0.42	0.000
	65–79	11.92	12.63	–5.69	–0.72	–1.18; –0.26	0.003
	≥80	85.73	73.78	16.19	11.95	8.75; 15.14	0.000
Northeast	60–64	2.81	2.80	0.38	0.01	–0.17; 0.20	0.909
	65–79	8.53	9.34	–8.64	–0.81	–1.28; –0.34	0.001
	≥80	68.93	70.41	–2.10	1.48	–5.23; 2.27	0.436
North	60–64	3.66	4.40	–16.88	–0.74	–1.05; –0.44	0.000
	65–79	11.62	8.64	34.42	2.97	2.43; 3.51	0.000
	≥80	84.58	84.91	–0.39	–0.33	–4.45; 3.79	0.875
Southeast	60–64	4.46	5.02	–11.14	–0.56	–0.78; –0.34	0.000
	65–79	14.72	16.56	–11.11	–1.84	–2.49; –1.19	0.000
	≥80	100.12	108.36	–7.60	–8.23	–13.12; –3.35	0.001
South	60–64	2.58	3.71	–30.35	–1.13	–1.38; –0.87	0.000
	65–79	9.41	10.83	–13.10	–1.42	–2.10; –0.74	0.000
	≥80	67.06	66.93	0.19	0.13	–4.33; 4.58	0.956

PV: Percentage variation; 95% CI: 95% Confidence interval

*Student's *t* test for mean difference with equal variances not assumed

Discussion

Few studies addressed the indirect impact of PCV on pneumonia mortality in older individuals [12,17,19,20]. This study assessed the impact on Brazil and the regions of the country. After PCV-10 was introduced by the PNI in the childhood immunization schedule, the

pneumonia mortality rate in older individuals (60 years or older) in Brazil was lower than that predicted by regression models, which indicated collective/herd protection in this age group. This reduction in mortality rate in older individuals following the introduction of vaccine into the national immunization schedule may be associated with high coverage of childhood PCV-10 in the country, as well as influenza vaccination campaigns for older individuals. The country reached high vaccine coverage shortly after the introduction of the vaccine. There was a progressive increase in vaccination coverage in 2011 (81.65%), 2012 (88.39%), 2013 (93.57%), 2014 (93.45%), 2015 (94.23%), and 2016 (95.00%) [6]. These results agree with those of other studies, which also reported a reduction in the pneumonia mortality in unvaccinated groups after PCV introduction in the infant group [12,17,19,20]. In the US, a reduction in pneumonia mortality was observed in older individuals aged 65 years or older after PCV introduction, both for vaccine and non-vaccine serotypes in the pre- and post-vaccination periods [19]. A population-based cohort study in Denmark reported a reduction in mortality from invasive PD of almost 30% within 30 days in unvaccinated groups [12,20].

The analysis of the five macro-regions of Brazil showed different patterns among the age groups, reflecting the social and economic inequalities between these regions. Herd protection was not observed in the following population strata: 60–64 years and 80 years or older in the Northeastern region, 65–79 years in the Northern region, and 80 years and older in the Midwest and Southern regions. The Southeastern region was the only region that showed a reduction in rates in all age groups.

Despite some studies reporting a reduction in the incidence of severe pneumonia caused by vaccine serotypes in Brazil [14], the decrease in mortality depends on several factors: (i) vaccine coverage, (ii) susceptibility/vulnerability of unvaccinated individuals [37], and (iii) regional prevalence of vaccine and non-vaccine serotypes as etiological agents of disease [38].

The PNI shows high PCV-10 coverage in the country. However, not all regions have high vaccine coverage, which shows that is necessary to identify regions with low vaccine coverage [6]. Regional differences are also reported in studies evaluating the impact of PCV on pneumonia morbidity. In a systematic review of articles published in different countries in Europe, Australia, and North America, the greatest reduction was observed in the US (99.1%), while a reduction of 39.9% was observed in Spain [39]. Another factor that should be highlighted is that the social, cultural, and economic determinants of mortality in older people [3] are highly heterogeneous in our country.

Another aspect causing the variations in the indirect impact of PCV-10 in the Brazilian regions is the emergence of non-vaccine serotypes leading to a PD of greater severity and consequently increased mortality, as observed in other locations [40]. This has the potential to compensate for some reduction in morbidity caused by vaccine serotypes. Recent studies conducted in Brazil showed the predominance of serotypes not contained in PCV-10 in older patients with invasive PD 3–5 years after vaccine introduction [15,38].

Several studies have evaluated the indirect effect of PCV in reducing the hospitalization rates in unvaccinated individuals with pneumonia living in several countries [41,42] including Brazil [13], which highlights the importance of considering disease rates and mortality while evaluating the impact of vaccines on the health of the population [3]. The present study complements these studies focusing on the impact on mortality.

This study also showed the differences among groups aged 60 years and older. The younger the age, the greater the PD and the greater the indirect impact of PCV-10. The multicausality of diseases in older individuals, with various comorbidities, adds to this population characteristics of greater susceptibility and fragility, which implicate increased mortality [37]. Such factors include population variations in key comorbidities such as chronic

heart and lung diseases and immunodeficiencies, in addition to annual variations in co-pathogen activity, especially influenza.

One limitation of this study was the absence of data on variables associated with higher risk of morbidity and mortality in older individuals, which may act as potential confounding factors. Another limitation was the use of secondary sources of mortality, which implies possible errors in the diagnosis of the basic cause of death. Although the SIM has good coverage of death records, a considerable proportion of deaths with poorly defined causes and other garbage codes persist [25]. Over the years, the SIM has been increasing its coverage and, above all, improving the quality of the registered basic cause of death [43,44], although this is not true for all regions of Brazil [45].

As there was no timely modification in the SIM, nor the occurrence of a co-intervention to modify the outcome during the period studied, this reinforces the thesis of the occurrence of the impact of PCV-10 on the reduction of mortality in the elderly Brazil. The application of methods to correct mortality rates adequately produced more robust estimates of pneumonia mortality rates. After estimating the rates by age groups, state, and regions of the country, we were able to identify the spatial and temporal variations and consequently the vulnerable age groups and regions that need to be prioritized in immunization interventions and care for people with pneumonia.

The results of this study, along with those of other studies on the subject, showed the importance of the continuity and improvement of health policies and adoption of health measures necessary for the development of the country and for reducing morbidity and mortality due to pneumonia. Conversely, the heterogeneity of demographic, economic, and health development conditions were determinants of inequalities and the percentage of reduction in pneumonia mortality rates in older individuals in Brazilian regions. Finally, there is an emerging need for the introduction of new vaccines in the PNI with emphasis on the

pneumococcal vaccine for the entire older population, and not just for specific groups, as is currently the case. This intervention will have an important impact on the reduction of pneumonia mortality in Brazil.

The results of our study showed the potential benefits of conjugate vaccination in resource-limited settings. It showed that PCV-10 reduced mortality from PDs in older individuals in Brazil [46]. Moreover, it showed the differences between geographical regions according to age groups, which can indicate the socioeconomic and health care inequalities between regions [12].

Conclusion

Vaccination of children with PCV-10 in Brazil is associated with herd protection in the older individuals aged 60 years or older, which was identified through the impact of PCV-10 on reducing pneumonia mortality in this age group.

Given its regional differences, Brazil needs to expand the beneficial effect of vaccination to all regions and age groups. Moreover, pneumococcal vaccine needs to be included in the PNI for the entire older individuals in the country. Further studies are warranted to identify the factors associated with increased mortality in older individuals and to determine the serotypes associated with pneumococcal morbidity and mortality in Brazil.

Acknowledgements

We thank Roberto Dias for helping with the administrative assistance.

References

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet* (London, England). 2016;388: 3027-3035. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8).
2. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* (London, England). 2010;375: 1969-1987. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466419>.
3. Soneji S, Metlay J. Mortality reductions for older adults differ by race/ethnicity and gender since the introduction of adult and pediatric pneumococcal vaccines. *Public Health Rep.* 2011;126: 259-269. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387956>.
4. Brazil. Ministry of health. Pneumococcal Vaccine Technical Report 10-Valente (Conjugate). Secretariat of health vigilance. 2010 [cited 2018 Aug 25]. p. 18. Available from: http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq_723_infotec.pdf.
5. Brazil. Ministry of health. Informative Note n. 149. Change in the national vaccination calendar 2016. Secretariat of health vigilance. 2015 [cited 2018 Nov 20]. Available from: http://www.cvpvacinas.com.br/pdf/nota_informativa_149.pdf.
6. Brazil. Ministry of health. DATASUS. Health Information. Vaccination coverage. 2018 [cited 2018 Aug 26]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/cpnibr.def>.
7. Nelson JC, Jackson M, Yu O, Whitney CG, Bounds L, Bittner R, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired

pneumonia in children and adults. Vaccine. 2008;26: 4947-4954. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662735>.

8. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. Lancet Respir Med. 2014;2: 387-394. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53047136>
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70032-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70032-3)
<http://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=22132600&id=doi:10.1016%2FS2213-2600%2814%2970032-3&atitle=Effect+of+1>.

9. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. Pediatr Infect Dis J. 2006;25: 779-781. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940833>.

10. Cohen C, von Mollendorf C, de Gouveia L, Naidoo N, Meiring S, Quan V, et al. Effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in HIV-infected and -uninfected children in South Africa: a matched case-control study. Clin Infect Dis. 2014;59: 808-818. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917657>.

11. Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2005;365: 1139-1146. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794968>.

12. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. Clin Infect Dis. 2014;59: 1066-1073. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034421>.
13. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais Neto OL, et al. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. PLoS One. 2017;12(9): e0184204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28880953>.
14. Domingues CMAS, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. Lancet Respir Med. 2014;2: 464-471. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726406>.
15. Brandileone M-CC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade A-L. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. Vaccine. 2018;36: 2559-2566. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650385>.
16. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJC, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. Emerg Infect Dis. 2013;19: 589-597. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368580546> <http://dx.doi.org/10.3201/eid1904.121198> <http://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=10806040&id=doi:10.3201%2Feid1904.121198&atitle=Effect+of+10-valent+pneumoco>.

17. Simonsen L, Taylor RJ, Young-Xu Y, Haber M, May L, Klugman KP. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio*. 2011;2:e00309-e00310. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264063>.
18. Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax*. 2018: 1-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355641>.
19. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007;196: 1346-1354. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/521626>.
20. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of 13-pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2018;25-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312379>.
21. Brazil. IBGE. Statistic. Brazilian census. Brazilian Institute of Geography and Statistics. 2018 [cited 2018 Aug 25]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/saude/9662-censo-demografico-2010.html?=&t=o-que-e>.
22. Brazil. Ministry of health. Statute of the elderly. Law 10,741 of 2013 October 1. Brasília; 2003 p. 70. Available from: <http://www.assistenciasocial.al.gov.br/legislacao/legislacao-federal/est. de idoso.pdf>.
23. Brazil. Ministry of health. DATASUS. Health Information. Mortality. 2017 [cited 2017 Aug 26]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.

- 518 24. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and
519 Related Health Problems, 10th Revision. 2010 [cited 2015 Oct 6]. Available from:
520 <http://www.who.int/classifications/en/>.
- 521 25. Phillips DE, Lozano R, Naghavi M, Atkinson C, Gonzalez-Medina D, Mikkelsen L, et
522 al. A composite metric for assessing data on mortality and causes of death: the vital
523 statistics performance index. *Popul Health Metr*. 2014;12: 14. Available from:
524 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982595>.
- 525 26. Brazil. Ministry of health. DATASUS. Health Information. Correction and redistribution
526 of deaths according to the active search survey. 2018 [cited 2018 Aug 26]. Available
527 from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?obitocorr/cnv/obitoredistr.def>.
- 528 27. Almeida W da S de, Szwarcwald CL. Adequacy of mortality data and correction of
529 reported deaths from the proactive search of deaths. *Cien Saude Colet*. 2017;22: 3193-
530 3203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29069176>.
- 531 28. Policena GM. Redistribution of the underlying cause of pneumonia deaths in adults
532 through matching of hospitalization and mortality records, Brazil, 2008-2013. Federal
533 University of Goiás; 2018.
- 534 29. Werner L, Ribeiro JLD. Demand forecasting: an application of the Box-Jenkins models
535 in the technical assistance of personal computer. *Gest. Prod*. 2003;10: 47-87. Available
536 from: <http://www.scielo.br/pdf/gp/v10n1/a05v10n1>.
- 537 30. Abdel-Aal RE, Al-Garni AZ. Forecasting monthly electric energy consumption in
538 eastern Saudi Arabia using univariate time-series analysis. *Energy*. 1997;22: 1059-1069.
539 Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360544297000327>.
- 540 31. Kam HJ, Sung JO, Park RW. Prediction of daily patient numbers for a regional
541 emergency medical center using time series analysis. *Healthc Inform Res*. 2010;16(3):
542 158. Available from:

<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4258/hir.2010.16.3.158>.

32. Wargon M, Casalino E, Guidet B. From model to forecasting: a multicenter study in emergency departments. *Acad Emerg Med*. 2010;17: 970-978. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1553-2712.2010.00847.x>.
33. Lee CM, Ko CN. Short-term load forecasting using lifting scheme and ARIMA models. *Expert Syst Appl*. 2011;38: 5902-5911. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eswa.2010.11.033>.
34. Lima ÁIC, Souza AL, Faria JA, Rodrigues L. Forecast of the time series of the BM&FBOVESPA's Carbon Efficient Index (ICO2): an analysis using exponential smoothing models. *Exacta*. 2015;12: 336-352.
35. Velasco JA, González-Salazar C. Akaike information criterion should not be a “test” of geographical prediction accuracy in ecological niche modelling. *Ecol Inform*. 2019;51: 25-32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecoinf.2019.02.005>.
36. Latorre M do RD de O, Cardoso MRA. Time series analysis in epidemiology: an introduction to methodological aspects. *Rev Bras Epidemiol*. 2001;4: 145-152. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2001000300002&lng=pt&tlng=pt.
37. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294: 2043-2051. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249418>.
38. Christophe BL, Mott M, da Cunha G, Caierão J, D Azevedo P, Dias C. Characterisation of *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive disease in adults following the introduction of PCV10 in Brazil. *J Med Microbiol*. 2018; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29533176>.

39. Myint TTH, Madhava H, Balmer P, Christopoulou D, Attal S, Menegas D, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. *Adv Ther.* 2013;30: 127-151. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397399>.
40. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA.* 2007;297: 1784-1792. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456820>.
41. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. US hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013;369: 155-163. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209165>.
42. Koshy E, Murray J, Bottle A, Sharland M, Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997-2008. *Thorax.* 2010;65: 770-774. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20805169>.
43. Souza M de FM de, França EB, Cavalcante A. Burden of disease and health situation analysis: results of the Global Burden of Disease (GBD) Brazil network. *Brazilian J Epidemiol.* 2017;20: 1-3. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500001&lng=pt&tlng=pt.
44. França E, Teixeira R, Ishitani L, Duncan BB, Cortez-Escalante JJ, Morais Neto OL de, et al. Ill-defined causes of death in Brazil: a redistribution method based on the investigation of such causes. *Rev Saude Publica.* 2014;48: 671-681; discussion 681.

593 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210826>.

594 45. Oliveira PPV de, Silva GA e, Curado MP, Malta DC, Moura L de. Reliability of cancer
595 as the underlying cause of death according to the Mortality Information System and
596 Population-Based Cancer Registry in Goiânia, Goiás State, Brazil. *Cad Saude Publica*.
597 2014;30: 296-304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627058>.

598 46. Corrêa R de A, José BP de S, Malta DC, Passos VM de A, França EB, Teixeira RA, et
599 al. Burden of disease by lower respiratory tract infections in Brazil, 1990 to 2015:
600 estimates of the Global Burden of Disease 2015 study. *Rev Bras Epidemiol* [Internet].
601 2017;20: 171-181. Available from:
602 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500171&lng=pt&tlng=pt)
603 [790X2017000500171&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500171&lng=pt&tlng=pt).

Supporting information

Table S1. p-value of trend, seasonality, and adjustment parameter of Box-Jenkins model of in Brazil, regions, and states by age group

Table S2. Observed and predicted post-vaccination mean of pneumonia mortality rates, percentage variation, and mean difference with respective confidence intervals, by state and age group. Brazil, 2011–2016

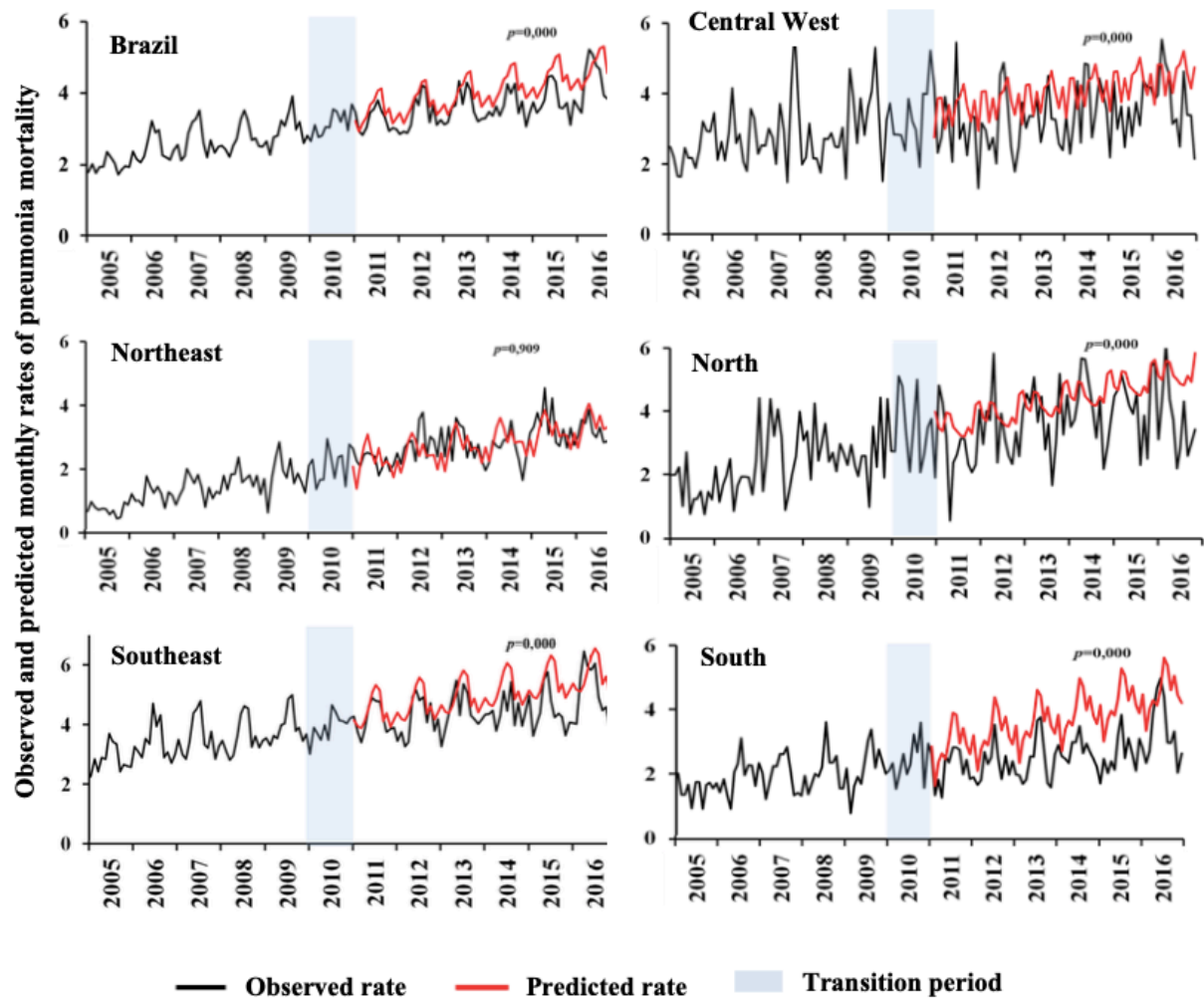


Fig 1. Observed (black line) and predicted (red line) pneumonia mortality rates (per 100,000) per month post-vaccination in older individuals aged 60–64 years in Brazil and in different regions (2005–2016)

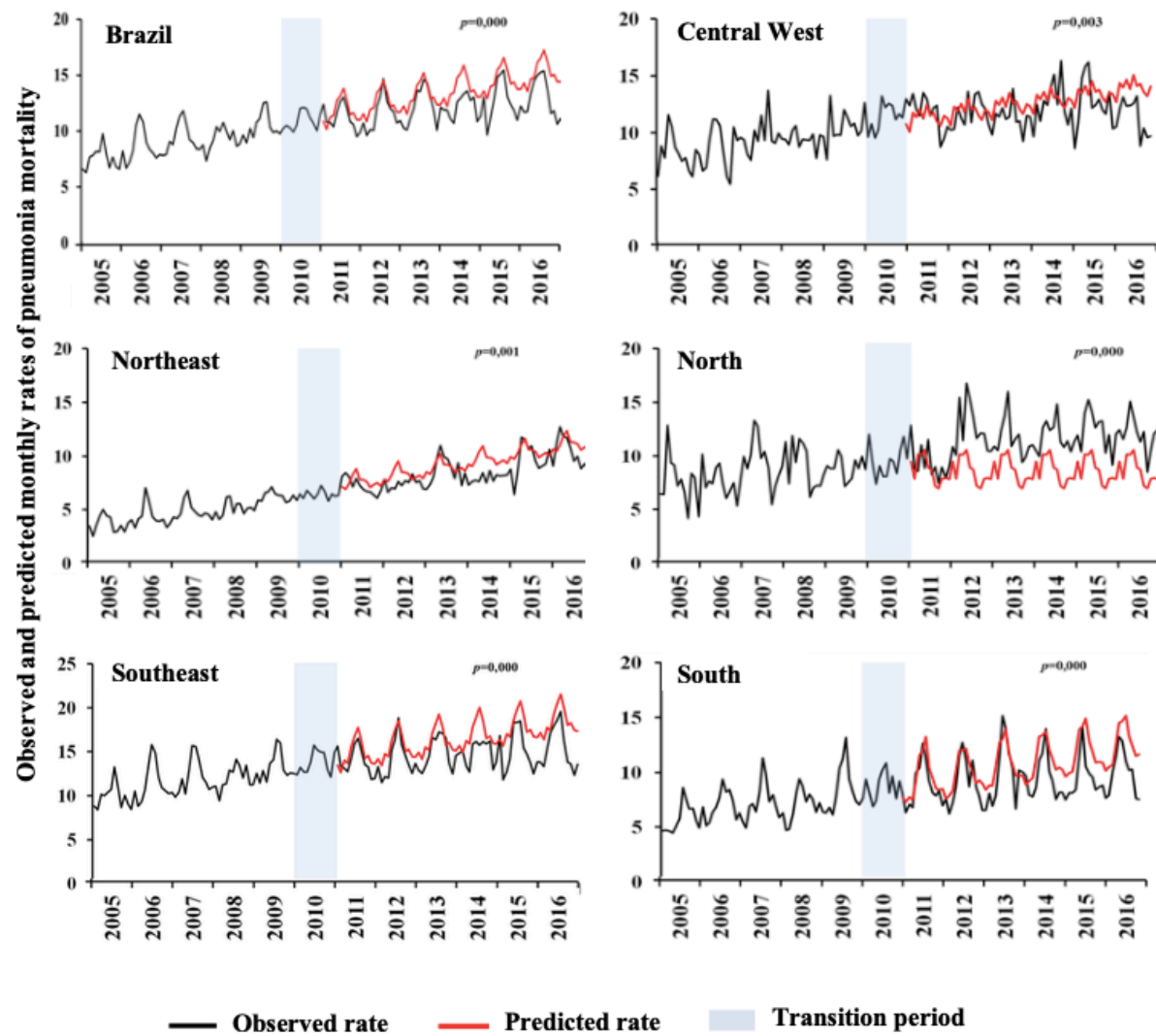


Fig 2. Observed (black line) and predicted (red line) pneumonia mortality rates (per 100,000) per month post-vaccination in older individuals aged 65–79 years in Brazil and in different regions (2005–2016)

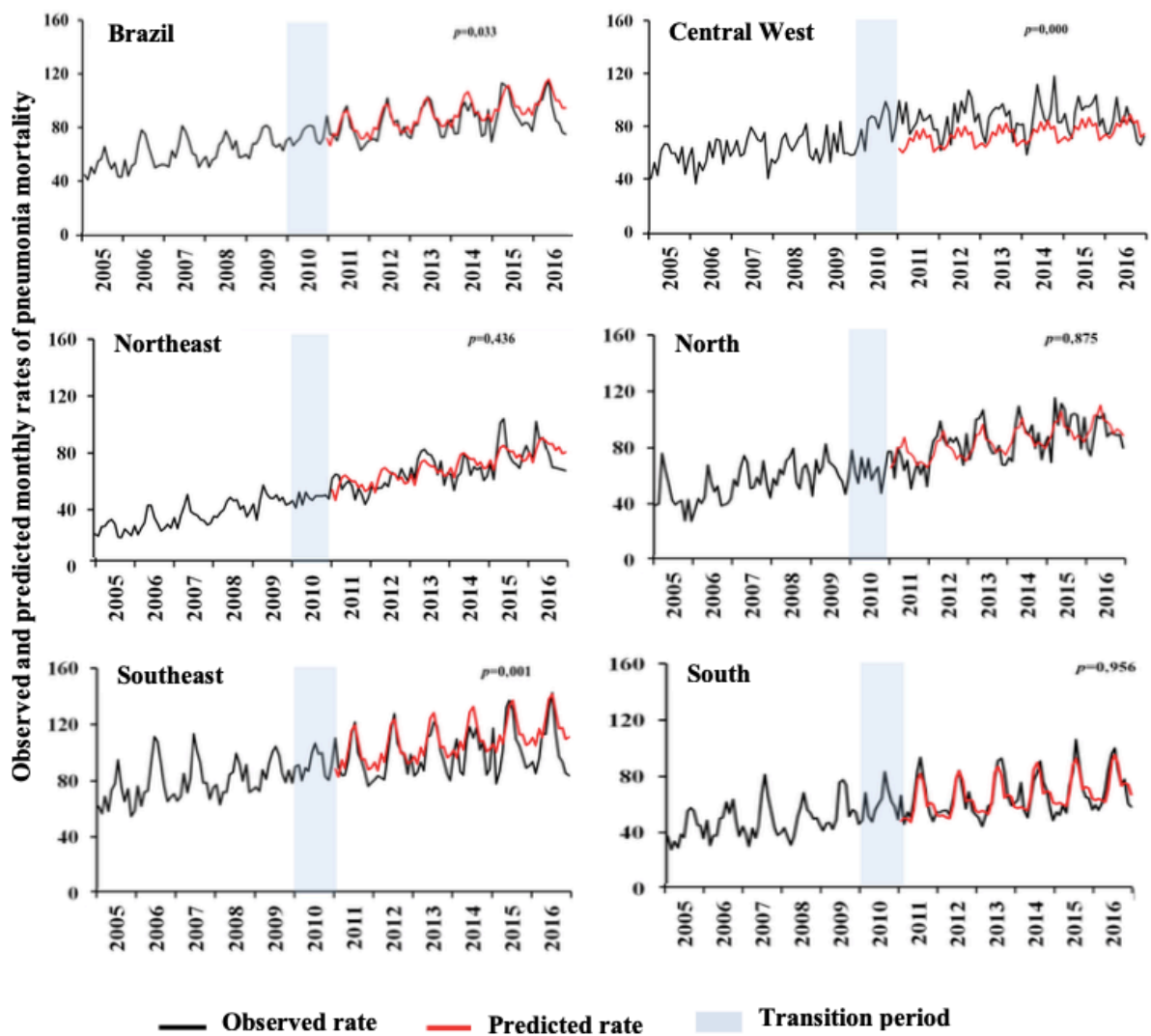


Fig 3. Observed (black line) and predicted (red line) pneumonia mortality rates (per 100,000) per month post-vaccination in older individuals aged 80 years or more in Brazil and in different regions (2005–2016).

Table S1. p-value of trend, seasonality, and adjustment parameter of Box-Jenkins model of in Brazil, regions, and states by age group

Geographical location	Age group (years)								
	60–64			65–79			≥80		
	Trend (p-value)	Seasonality (p-value)	Adjustment (p,d,q) (P,D,Q)	Trend (p-value)	Seasonality (p-value)	Adjustment (p,d,q) (P,D,Q)	Trend (p-value)	Seasonality (p-value)	Adjustment (p,d,q)(P,D,Q)
Brazil	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a
Central West	0.019	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.001	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.016	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a
Distrito Federal	0.630	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.290	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.883	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a
Goiás	0.812	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.174	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.433	0.682	(2,1,1) (1,1,1)c
Mato Grosso do Sul	0.939	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.003	0.000	(2,1,1) (1,1,0)a	0.178	0.000	(0,0,0) (1,1,0)b
Mato Grosso	0.954	0.000	(0,0,0) (2,1,2)a	0.314	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.299	0.000	(0,0,0) (2,1,0)b
Northeast	0.000	0.000	(2,1,1) (1,1,0)a	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.000	0.043	(2,1,1) (0,1,1)a
Alagoas	0.016	0.000	(1,1,2) (1,1,2)a	0.038	0.000	(3,1,2) (1,1,2)a	0.001	0.005	(2,1,1) (0,1,1)a
Bahia	0.002	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.000	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.000	0.087	(2,1,3) (0,0,0)b
Ceará	0.000	0.000	(1,1,2) (1,1,2)a	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.000	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a
Maranhão	0.041	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.063	0.000	(0,0,0) (1,1,0)a	0.011	0.000	(1,1,2) (1,1,1)a
Paraíba	0.005	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.000	0.813	(1,2,2) (0,0,0)b
Pernambuco	0.000	0.000	(3,1,2) (1,1,1)a	0.000	0.000	(1,1,2) (1,1,0)a	0.000	0.261	(1,2,2) (0,0,0)b
Piauí	0.001	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.021	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.000	0.001	(2,1,1) (1,1,0)a
Rio Grande do Norte	0.239	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.045	0.000	(0,0,0) (1,1,0)a	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a
Sergipe	0.106	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.235	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.004	0.706	(1,2,2) (0,0,0)b
North	0.000	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.074	0.000	(0,0,0) (0,1,1)a	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a
Acre	0.028	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.051	0.000	(3,1,2) (0,1,1)a	0.015	0.005	(2,1,1) (0,1,1)a
Amazonas	0.013	0.000	(3,1,2) (1,1,1)a	0.646	0.000	(0,0,0) (0,1,1)a	0.011	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a
Amapá	0.034	0.000	(2,1,1) (1,1,1)a	0.000	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.114	0.279	(2,1,1) (1,1,2)c
Pará	0.049	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.029	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.000	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a
Rondônia	0.217	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.975	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.026	0.022	(2,1,1) (0,1,1)a
Roraima	0.712	0.000	(0,0,0) (1,1,1)a	0.496	0.000	(0,0,0) (3,1,0)a	0.026	0.000	(3,1,2) (0,1,1)a
Tocantins	0.777	0.000	(0,0,0) (1,1,3)a	0.789	0.000	(0,0,0) (2,1,1)a	0.995	0.291	(2,1,1) (0,1,1)c

(continuation)

Southeast	0.000	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.000	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a
Espírito Santo	0.382	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.011	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.000	0.000	(2,1,1) (1,1,0)a
Minas Gerais	0.008	0.000	(3,1,2) (0,1,1)a	0.001	0.000	(1,1,2) (1,1,0)a	0.004	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a
Rio de Janeiro	0.006	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.000	0.000	(2,1,1) (1,1,0)a	0.003	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a
São Paulo	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.000	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a	0.002	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a
South	0.004	0.000	(1,1,2) (1,1,0)a	0.000	0.000	(1,1,2) (1,1,0)a	0.003	0.000	(2,1,1) (1,1,0)a
Paraná	0.041	0.000	(1,1,2) (1,1,0)a	0.019	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.024	0.000	(1,1,2) (1,1,0)a
Rio Grande do Sul	0.081	0.000	(0,0,0) (2,1,0)a	0.000	0.000	(2,1,1) (1,1,1)a	0.003	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a
Santa Catarina	0.068	0.000	(0,0,0) (1,1,0)a	0.000	0.000	(1,1,2) (0,1,1)a	0.009	0.000	(2,1,1) (0,1,1)a

a Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average model (trend and seasonality or seasonality only)

b Autoregressive Integrated Moving Average model (trend only)

c Autoregressive Moving Average model (without trend and seasonality)

Table S2. Observed and predicted post-vaccination mean of pneumonia mortality rates, percentage variation, and mean difference with respective confidence intervals, by state and age group. Brazil, 2011–2016

Region/State		Age group	Mean		% of difference	Difference in average ^a	95% CI	p-value
			Observed	Predicted				
CW	Distrito Federal	60–64	2.40	2.18	10.34	0.23	−0.25; 0.70	0.348
		65–79	9.92	9.29	6.79	0.63	−0.14; 1.40	0.109
		≥80	87.19	83.18	4.83	4.01	−3.46; 11.49	0.290
	Goiás	60–64	1.11	0.99	11.73	0.12	−0.10; 0.34	0.296
		65–79	4.45	3.87	14.91	0.58	0.24; 0.92	0.001
		≥80	38.64	31.63	22.18	7.01	4.05; 9.97	0.000
	Mato Grosso do Sul	60–64	3.83	4.11	−6.83	−0.28	−1.02; 0.46	0.453
		65–79	12.95	15.53	−16.64	−2.58	−3.75; −1.42	0.000
		≥80	89.06	63.47	40.33	25.59	19.43; 31.76	0.000
	Mato Grosso	60–64	3.31	2.38	38.72	0.92	0.48; 1.37	0.000
		65–79	11.52	8.87	29.87	2.65	1.81; 3.49	0.000
		≥80	73.94	58.58	26.22	15.36	9.70; 21.02	0.000
NE	Alagoas	60–64	3.65	4.16	−12.28	−0.51	−1.11; 0.08	0.092
		65–79	11.36	10.56	7.62	0.80	−0.17; 1.78	0.104
		≥80	71.14	69.01	3.08	2.12	−3.66; 7.91	0.469
	Bahia	60–64	2.13	2.41	−11.66	−0.28	−0.47; −0.09	0.005
		65–79	5.80	7.57	−23.27	−1.76	−2.11; −1.42	0.000
		≥80	43.60	35.66	22.26	7.94	6.20; 9.68	0.000
	Ceará	60–64	3.43	3.78	−9.36	−0.35	−0.72; 0.01	0.056
		65–79	11.03	3.78	191.85	7.25	6.61; 7.89	0.000
		≥80	101.07	100.66	0.41	0.42	−6.14; 6.97	0.900
	Maranhão	60–64	2.41	2.00	20.31	0.41	0.04; 0.78	0.031
		65–79	7.69	4.08	88.66	3.61	2.96; 4.27	0.000
		≥80	47.10	33.29	41.51	13.82	10.13; 17.50	0.000
	Paraíba	60–64	2.95	2.81	5.02	0.14	−0.29; 0.57	0.516
		65–79	9.01	8.49	6.08	0.52	−0.31; 1.35	0.220
		≥80	82.05	63.55	29.12	18.51	12.65; 24.37	0.000
	Pernambuco	60–64	3.07	3.58	−14.03	−0.50	−0.80; −0.21	0.001
		65–79	9.01	11.18	−19.43	−2.17	−2.87; −1.48	0.000
		≥80	69.52	54.56	27.43	14.96	11.01; 18.92	0.000
	Piauí	60–64	3.08	2.90	6.27	0.18	−0.20; 0.57	0.353
		65–79	9.42	8.74	7.78	0.68	−0.17; 1.52	0.114
		≥80	86.21	91.80	−6.10	−5.60	−13.32; 2.13	0.154
	Rio Grande do Norte	60–64	2.36	1.87	26.30	0.49	0.06; 0.92	0.026
		65–79	8.52	7.66	11.24	0.86	0.20; 1.52	0.011
		>80	86.81	109.89	−21.00	−23.08	−29.60; −16.56	0.000

(continuation)

	Sergipe	60–64	3.68	1.76	108.67	1.91	1.31; 2.52	0.000
		65–79	10.68	4.80	122.65	5.88	4.98; 6.78	0.000
		≥80	84.58	74.29	13.84	10.28	3.34; 17.23	0.004
NO	Acre	60–64	5.70	8.18	−30.23	−2.47	−3.83; −1.12	0.000
		65–79	15.11	20.94	−27.86	−5.83	−7.95; −3.71	0.000
		≥80	103.18	91.98	12.17	11.20	0.35; 22.04	0.043
	Amazonas	60–64	3.73	5.09	−26.76	−1.36	−1.98; −0.75	0.000
		65–79	11.87	11.38	4.34	0.49	−0.56; 1.55	0.356
		≥80	95.81	117.74	−18.63	−21.93	−29.20; −14.66	0.000
	Amapá	60–64	3.89	5.32	−26.93	−1.43	−2.80; −0.06	0.041
		65–79	12.87	25.06	−48.64	−12.19	−14.77; −9.61	0.000
		≥80	85.10	101.33	−16.01	−16.23	−28.98; −3.47	0.013
	Pará	60–64	3.99	3.00	32.96	0.99	0.53; 1.45	0.000
		65–79	12.44	10.59	17.41	1.84	1.05; 2.64	0.000
		≥80	84.22	73.82	14.09	10.40	5.69; 15.12	0.000
	Rondônia	60–64	2.86	2.07	38.12	0.79	0.17; 1.41	0.014
		65–79	9.58	5.74	66.72	3.83	2.74; 4.93	0.000
		≥80	81.13	81.99	−1.04	−0.85	−8.47; 6.76	0.824
	Roraima	60–64	4.58	2.10	118.21	2.48	1.03; 3.93	0.001
		65–79	15.97	13.19	21.10	2.78	−0.16; 5.72	0.063
		≥80	147.80	96.95	52.45	50.85	24.78; 76.92	0.000
	Tocantins	60–64	1.95	1.22	59.77	0.73	0.16; 1.30	0.013
		65–79	7.26	5.01	45.04	2.26	1.28; 3.23	0.000
		≥80	54.55	43.47	25.49	11.08	4.87; 17.29	0.001
SE	Espírito Santo	60–64	2.44	2.62	−6.89	−0.18	−0.51; 0.15	0.285
		65–79	9.03	12.38	−27.08	−3.35	−4.02; −2.68	0.000
		≥80	64.07	83.49	−23.26	−19.42	−23.34; −15.49	0.000
	Minas Gerais	60–64	3.71	4.36	−14.92	−0.65	−0.93; −0.38	0.000
		65–79	12.28	12.72	−3.44	−0.44	−1.01; 0.14	0.134
		≥80	85.20	84.60	0.72	0.61	−3.84; 5.06	0.787
	Rio de Janeiro	60–64	5.05	4.54	11.22	0.51	0.24; 0.78	0.000
		65–79	16.32	16.92	−3.56	−0.60	−1.36; 0.16	0.119
		≥80	101.77	100.17	1.60	1.60	−3.22; 6.43	0.512
	São Paulo	60–64	4.69	5.69	−17.55	−1.00	−1.26; −0.74	0.000
		65–79	15.59	18.22	−14.43	−2.63	−3.37; −1.89	0.000
		≥80	109.34	124.01	−11.83	−14.67	−20.59; −8.74	0.000

(continuation)

SO	Paraná	60–64	2.56	3.15	–18.64	–0.59	–0.89; –0.29	0.000
		65–79	9.92	11.28	–12.10	–1.37	–2.07; –0.66	0.000
		≥80	71.88	63.39	13.40	8.49	3.76; 13.22	0.001
	Rio Grande do Sul	60–64	2.77	2.02	37.16	0.75	0.49; 1.01	0.000
		65–79	9.50	9.84	–3.43	–0.34	–1.04; 0.37	0.345
		≥80	65.82	66.00	–0.27	–0.18	–4.98; 4.63	0.942
	Santa Catarina	60–64	2.26	1.88	20.46	0.38	0.09; 0.68	0.011
		65–79	8.36	9.81	–14.77	–1.45	–2.10; –0.79	0.000
		≥80	61.90	61.55	0.57	0.35	–3.85; 4.55	0.869

CW: Central West; NE: Northeast; NO: North; SE: Southeast; SO: South; CI, Confidence interval

a Student's *t*-test for mean difference with equal variances not assumed

6 DISCUSSÃO

Esta tese apresenta resultados de dois estudos em que foram utilizados dados epidemiológicos de óbitos por pneumonia registrados pelo SIM para avaliar o desempenho da vacinação com a PCV-10 no Brasil. No primeiro deles foi proposta uma estratégia de correção da taxa de mortalidade por pneumonia que leva em consideração a diminuição da subenumeração do óbitos (BRASIL, 2018) e *garbage codes* (POLICENA, 2018) ainda presentes na base de dados utilizada. A segunda investigação detectou o impacto indireto da vacinação PCV-10 na redução das taxas de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil.

Os achados dos estudos mostram que as taxas de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil apresentaram tendência de aumento, em todas as regiões do País, no período de 2005 a 2016. Observou-se que a magnitude do aumento é diretamente proporcional ao incremento da idade, mesmo após adotadas estratégias de correção. Outros estudos já haviam apontado resultados similares tanto do aumento da mortalidade (FERRAZ; OLIVEIRA-FRIESTINO; FRANCISCO, 2017) quanto da morbidade (ANDRADE *et al.*, 2017) por pneumonia em idosos no Brasil. As principais justificativas estão associadas ao tempo de exposição a determinantes ambientais, à diminuição da defesas inatas do organismo e às multicomorbidades inerentes ao idosos (ALMIRALL *et al.*, 2017; ALMIRALL; SERRA-PRAT; BOLIBAR, 2016; ISHITANI *et al.*, 2017; JORGE *et al.*, 2008; LEXAU *et al.*, 2005). Outra explicação provável é a ausência de políticas de cunho preventivo direcionadas a esta população.

Atualmente a principal intervenção direcionada para os idosos são as campanhas de vacinação de influenza e a vacina polissacarídea 23-valente para grupos especiais de idosos, tais como: portadores de doenças crônicas, imunodeprimidos e institucionalizados de longa permanência que apresentam uma proteção específica para essa população (BRASIL, 2014; CHIDIAC; ADER, 2009). Além dessa intervenção, a proteção de rebanho conferida aos idosos após implementação da vacinação PCV-10 no calendário infantil pelo PNI apresentou um efeito protetor indireto para essa faixa etária. A vacina PCV-10 foi introduzida no PNI em março de 2010, na população de crianças com idade inferior a dois anos. O esquema vacinal adotado foi o 3+1 até o ano de 2015 (BRASIL, 2010). Posteriormente foi adotado o esquema 2+1, vigente desde janeiro de 2016 (BRASIL, 2015). A vacinação de grupos suscetíveis é a medida mais eficaz de reduzir as doenças causadas por *Streptococcus pneumoniae*, reduzindo, de forma

efetiva, também a mortalidade atribuída a essa doença. Desde a introdução das vacinas conjugadas antipneumocócicas em bebês e crianças (PCV-7) e, posteriormente, a introdução das conjugadas de maior valência (PCV-10 e PCV-13), estas estratégias são consideradas as mais eficazes para reduzir a carga de doenças pneumocócicas (SHIRI *et al.*, 2017; TIN TIN HTAR; CHRISTOPOULOU; SCHMITT, 2015).

O presente estudo buscou preencher uma lacuna de conhecimento, que é a avaliação da mensuração do impacto indireto da vacinação PCV-10 implementado no calendário infantil na mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil. A taxa observada de mortalidade por pneumonia em idosos com 60 anos ou mais no Brasil foi menor do que a predita, considerando a tendência existente no período pré-vacinação. O principal fator que explica esta redução é a imunização coletiva/rebanho. Dados similares foram identificados em outros estudos que avaliaram o impacto da vacina PCV em grupos não vacinados, em diferentes regiões do mundo (HICKS *et al.*, 2007; HARBOE *et al.*, 2014; SIMONSEN *et al.*, 2011; VADLAMUDI; CHEN; MARRA, 2018).

O estudo aporta evidências sobre o impacto indireto da PCV-10. A estratégia de utilizar taxas de mortalidade por pneumonia corrigida segundo a CBAR, com adoção de *linkage* entre bases de dados do MS, gerou estimativas mais robustas, favorecendo a redução dos GC. No entanto, a intervenção não foi suficiente para alterar a inclinação da curva de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil, que ainda permanece ascendente. Algumas revisões sistemáticas já publicadas enfatizam que essas vacinas podem ser consideradas custo-efetivas para a vacinação de idosos contra a doença pneumocócica (DIRMESROPIAN *et al.*, 2015; NISHIKAWA *et al.*, 2018; OGILVIE *et al.*, 2009; PORCHIA *et al.*, 2017). Em recente revisão sistemática publicada sobre o custo-efetividade da implementação da vacinação contra pneumococos em idosos, na presença de vacinação infantil conjugada com maior valência, como é caso do Brasil, as evidências são inconclusivas devido à falta de estudos que modelem os principais sorotipos – como é o caso do sorotipo 3, separadamente dos demais sorotipos (TRESKOVA; SCHOLZ; KUHLMANN, 2019). Assim, diferentes intervenções devem ser implementadas com o objetivo de reduzir a carga de mortalidade na população idosa. Destacam-se: a ampliação/manutenção da cobertura vacinal nas diferentes regiões do país, o controle da multicomorbidades dos idosos e a diminuição do período de internações em idosos.

Outro aspecto que deve ser realizado é a heterogeneidade dos resultados do impacto da vacina nas diferentes regiões do Brasil. Em algumas regiões houve grupos etários que apresentaram aumento das taxas no período avaliado. Deve-se aprofundar os determinantes da

desigualdade dos resultados do estudo levando-se em conta: os determinantes socioeconômicos nas regiões do País (SONEJI; METLAY, 2011), as diferenças de cobertura da PCV (BRASIL, 2018) e a suscetibilidade/vulnerabilidade dos indivíduos não vacinados (LEXAU *et al.*, 2005), muito divergente entre as regiões do Brasil.

Dentre as fragilidades observadas na pesquisa está no uso do banco de dados do SIM, que, apesar de registrar a quase totalidade dos óbitos, ainda contém proporção considerável de *garbage codes* (PHILLIPS *et al.*, 2014). Certamente a utilização da estratégia de correção proposta, juntamente com o uso da análise de dados desagregado por regiões e grupos etários de idosos, possibilitou reduzir ainda mais esses potenciais vieses. Ademais, além de corroborar com a tese de que há uma heterogeneidade da qualidade dos dados por região do Brasil (OLIVEIRA *et al.*, 2014), permite o conhecimento de localidades hierarquizadas com maior grau de vulnerabilidade, o que aponta para a priorização de estratégias direcionadas a essas áreas.

Os resultados desta tese, ao se utilizar dados corrigidos da taxa de mortalidade por pneumonia em idosos no Brasil, auxiliam no conhecimento, o mais próximo da realidade, da verdadeira carga de mortalidade da doença em estudo, contribuindo para diminuir os vieses referente aos dados de mortalidade no País. E, ainda, proporciona uma estratégia custo-efetiva alternativa de estimar a carga da mortalidade no País.

7 CONCLUSÃO

Existem poucos estudos sobre o impacto indireto da PCV na mortalidade por pneumonia em idosos e os dados desta tese agregam esse conhecimento na comunidade científica. Este estudo evidencia que, após seis anos da implantação da vacinação PCV-10 no Brasil, no calendário de imunização infantil pelo PNI, as taxas corrigidas de mortalidade por pneumonia em idosos com 60 anos ou mais continuam em tendência crescente, porém menores que as previstas, conferindo proteção de rebanho. Ademais, a proposta de realização de correção das taxas de mortalidade por pneumonia no Brasil constitui metodologia de baixo custo e de rápida realização.

Em alguns grupos etários de idosos, para algumas regiões do Brasil, não foi constatada proteção de rebanho. Devido a essas diferenças regionais há necessidade de expandir o efeito benéfico da vacinação para todas as regiões e grupos etários. Além disso, inserir, no Programa Nacional de Imunização, a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente juntamente com a vacina conjugada PCV-13 para a população idosa pode ser uma intervenção adicional para impactar na redução da mortalidade nessa faixa etária no Brasil. Todavia, a elaboração de novos estudos com o intuito de identificar os fatores associados ao aumento da mortalidade em idosos, bem como enumerar os sorotipos associados à morbimortalidade pneumocócica no País, devem constar como prioridade dentre as estratégias do Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-AAL, R. E.; AL-GARNI, A. Z. Forecasting monthly electric energy consumption in eastern Saudi Arabia using univariate time-series analysis. **Energy**, v. 22, n. 11, p. 1059-1069, nov. 1997.
- ADAMUZ, J. *et al.* Incidence, timing and risk factors associated with 1-year mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. **The Journal of Infection**, v. 68, n. 6, p. 534-541, jun. 2014.
- AFONSO, E. T. *et al.* Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 19, n. 4, p. 58-597, abr. 2013.
- ALMEIDA, W. da S. de; SZWARCOWALD, C. L. Adequacy of mortality data and correction of reported deaths from the Proactive Search of Deaths. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 3193-3203, out. 2017.
- ALMIRALL, J. *et al.* Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a Systematic review of observational studies. **Respiration: International Review of Thoracic Diseases**, v. 94, n. 3, p. 299-311, 2017.
- ALMIRALL, J.; SERRA-PRAT, M.; BOLIBAR, I. Risk Factors for community-acquired pneumonia in adults: a review. **Clinical Pulmonary Medicine**, v. 23, n. 3, p. 99-104, maio 2016.
- ANDRADE, A. L. *et al.* Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. **PloS One**, v. 12, n. 9, p. e0184204, 2017.
- ANDRADE, A. L. *et al.* Pneumococcal disease manifestation in children before and after vaccination: what's new? **Vaccine**, v. 29, n. suppl. 3, p. C2-14, 14 set. 2011.
- ANDRADE, A. L. *et al.* Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. **Vaccine**, v. 30, n. 10, p. 1901-1909, 27 fev. 2012.
- BAQUI, A. H. *et al.* Pneumococcal conjugate vaccine impact assessment in Bangladesh. **Gates Open Research**, v. 2, p. 21, 26 abr. 2018.
- BATISTA FILHO, M.; CRUZ, R. de S. B. L. C. A saúde das crianças no mundo e no Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 15, n. 4, p. 451-454, dez. 2015.
- BITTENCOURT, S. A.; CAMACHO, L. A. B.; LEAL, M. DO C. Hospital Information Systems and their application in public health. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, p. 19-30, jan. 2006.
- BLACK, R. E. *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a

systematic analysis. **Lancet**, London, England, v. 375, n. 9730, p. 1969-1987, 5 jun. 2010.

BLASI, F. *et al.* Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 18, suppl. 5, p. 7-14, out. 2012.

BORDON, J. *et al.* Decrease in long-term survival for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. **Chest**, v. 138, n. 2, p. 279-2883, ago. 2010.

BRANDILEONE, M.-C. C. *et al.* Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **Vaccine**, v. 36, n. 19, p. 2559-2566, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, **Diário Oficial da União**, seção 1, Brasília, DF, ano 2013, n. 112, p. 59, 12 dez. 2012.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo brasileiro**. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/saude/9662-censo-demografico-2010.html?=&t=o-que-e>. Acesso em: 25 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. Informação de saúde. **Cobertura vacinal**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/cpnibr.def>. Acesso em: 26 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. Informação de saúde. **Correção e redistribuição dos óbitos segundo a pesquisa de busca ativa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?obitocorr/cnv/obitoredistr.def>. Acesso em: 26 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. Informações de saúde. **Mortalidade**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 26 ago. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe Técnico da Vacina Pneumocócica 10-Valente (Conjugada)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq_723_infotec.pdf. Acesso em: 25 ago. 2018.

BRASIL. **Lei n. 10.741, de 1º de outubro de 2003**. Dispõe sobre o estatuto do idoso e dá outras providências. Brasília: Presidência da República, 2003. p. 70.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa n. 149**. Informa as mudanças no calendário nacional de vacinação para 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: http://www.cvpvacinas.com.br/pdf/nota_informativa_149.pdf. Acesso em: 20 nov. 2018.

BRUHN, C. A. W. *et al.* Estimating the population-level impact of vaccines using synthetic controls. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 7, p. 1524-1529, 2017.

BRUNS, A. H. W. *et al.* Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 17, n. 5, p. 763-768, maio 2011.

BRYANT, K. A. *et al.* Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18-49 years of age, naive to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. **Vaccine**, v. 33, n. 43, p. 5854-5860, 26 out. 2015.

CASCÃO, A. M. *et al.* Use of primary diagnosis during hospitalization in the Unified Health System (Sistema Único de Saúde) to qualify information regarding the underlying cause of natural deaths among the elderly. **Revista Brasileira de Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 713-726, 2016.

CHEVALLIER, B. *et al.* Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, n. 4 suppl., p. S109-118, abr. 2009.

CHIDIAC, C.; ADER, F. Pneumococcal vaccine in the elderly: a useful but forgotten vaccine. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 21, n. 3, p. 222-228, jun. 2009.

CHRISTOPHE, B. L. *et al.* Characterisation of *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive disease in adults following the introduction of PCV10 in Brazil. **Journal of Medical Microbiology**, v. 67, p. 687-694, 13 mar. 2018.

COHEN, A. L. *et al.* Prevention of invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults in the era of childhood pneumococcal immunization. **AIDS**, London, England, v. 24, n. 14, p. 2253-2262, 10 set. 2010.

CORDEIRO, P.; MARTINS, M. Mortalidade hospitalar em pacientes idosos no Sistema Único de Saúde, região Sudeste. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 52, p. 69, 20 jul. 2018.

CORRÊA, R. D. A. *et al.* Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília, v. 35, n. 6, p. 574-601, jun. 2009.

CORRÊA, R. de A. *et al.* Burden of disease by lower respiratory tract infections in Brazil, 1990 to 2015: estimates of the Global Burden of Disease 2015 study. **Revista Brasileira de Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology**, São Paulo, v. 20 suppl. 01, n. suppl 01, p. 171-181, maio 2017.

DIRMESROPIAN, S. *et al.* A review of economic evaluations of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults and the elderly. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 11, n. 4, p. 818-825, 2015.

DOMINGUES, C. M. A. S. *et al.* Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 2, n. 6, p. 464-471, jun. 2014.

FAVERIO, P. *et al.* The management of community-acquired pneumonia in the elderly. **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, n. 4, p. 312-319, abr. 2014.

FELDMAN, C.; ANDERSON, R. Community-acquired pneumonia: pathogenesis of acute cardiac events and potential adjunctive therapies. **Chest**, v. 148, n. 2, p. 523-532, 7 ago. 2015.

FERRAZ, R. de O.; OLIVEIRA-FRIESTINO, J. K.; FRANCISCO, P. M. S. B. Pneumonia mortality trends in all Brazilian geographical regions between 1996 and 2012. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 43, n. 4, p. 274-279, ago. 2017.

FRANÇA, E. *et al.* Evaluation of cause-of-death statistics for Brazil, 2002-2004. **International Journal of Epidemiology**, v. 37, n. 4, p. 891-901, ago. 2008.

FRANÇA, E. *et al.* Ill-defined causes of death in Brazil: a redistribution method based on the investigation of such causes. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 48, n. 4, p. 671-681; discussion 681, ago. 2014.

FRIAS, P. G. de *et al.* Use of vital data to estimate mortality indicators in Brazil: from the active search for events to the development of methods. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 3, p. e00206015, 3 abr. 2017.

GBD 2015 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE

COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**, London, England, v. 388, n. 10053, p. 1545-1602, 2016.

GBD 2015 LRI COLLABORATORS. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1133-1161, 2017.

GONZÁLEZ-CASTILLO, J. *et al.* Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. **Revista Espanola de Quimioterapia**: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia, v. 27, n. 1, p. 69-86, mar. 2014.

HAMMITT, L. L. *et al.* Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. **The Lancet Global Health**, v. 2, n. 7, p. e397-405, jul. 2014.

HARBOE, Z. B. *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. **Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 59, n. 8, p. 1066-1073, 15 out. 2014.

HAUSDORFF *et al.* Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on pneumococcal disease. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 42, p. S157, 2013.

HICKS, L. A. *et al.* Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 196, n. 9, p. 1346-1354, 1 nov. 2007.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. **GBD Compare**. cidade: editora: ano. Disponível em: <http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>. Acesso em: 20 set. 2018.

ISHITANI, L. H. *et al.* Quality of mortality statistics' information: garbage codes as causes of death in Belo Horizonte, 2011-2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology**, v. 20 suppl. 01, n. suppl. 01, p. 34-45, maio 2017.

JOHNSTONE, J. *et al.* Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. **Medicine**, v. 87, n. 6, p. 329-334, 1 nov. 2008.

JORGE, M. H. P. de M. *et al.* A mortalidade de idosos no Brasil: a questão das causas mal definidas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 17, n. 4, p. 271-281, dez. 2008.

JORGE, M. H. P. de M. *et al.* Em busca de melhores informações sobre a causa básica do óbito por meio de linkage: um recorte sobre as causas externas em idosos - Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 2006. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 21, n. 3, p. 407-418, set. 2012.

KAM, H. J.; SUNG, J. O.; PARK, R. W. Prediction of Daily Patient Numbers for a Regional Emergency Medical Center using Time Series Analysis. **Healthcare Informatics Research**, v. 16, n. 3, p. 158, 2010.

KUHLMANN, A.; VON DER SCHULENBURG, J.-M. G. Modeling the cost-effectiveness of infant vaccination with pneumococcal conjugate vaccines in Germany. **The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care**, v. 18, n. 3, p. 273-292, abr. 2017.

LATORRE, M. do R. D. de O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology**, v. 4, n. 3, p. 145-152, nov. 2001.

LEE, C.-M.; KO, C.-N. Short-term load forecasting using lifting scheme and ARIMA models.

Expert Systems with Applications, v. 38, n. 5, p. 5902-5911, maio 2011.

LEXAU, C. A. *et al.* Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. **JAMA**, v. 294, n. 16, p. 2043-2051, 26 out. 2005.

LIMA, A. I. C. *et al.* Previsão das séries temporais do Índice Carbono Eficiente (ICO2) da BM&FBOVESPA: uma análise por meio de modelos de alisamento exponencial. **Exacta**, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 336-352, 2015.

LIU, L. *et al.* Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. **Lancet**, London, England, v. 388, n. 10063, p. 3027-3035, 17 jan. 2016.

LOO, J. 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 suppl. 2, p. S161-71, jan. 2014.

MALTA, D. C.; SILVA, M. M. A. da; BARBOSA, J. Violências e acidentes, um desafio ao Sistema Único de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 9, p. 2220, 2011.

MANDELL, L. A. *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. **Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 44 suppl. 2, n. suppl. 2, p. S27-72, 1 mar. 2007.

METCALF, C. J. E. *et al.* Understanding Herd Immunity. **Trends in Immunology**, v. 36, n. 12, p. 753-755, dez. 2015.

MURRAY, C. J. L. *et al.* What can we conclude from death registration? Improved methods for evaluating completeness. **PLoS Medicine**, v. 7, n. 4, p. e1000262, 13 abr. 2010.

MURRAY, C. J. L.; LOPEZ, A. D. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2010. **Harvard University Press**, v. 1, p. 1-35, 1996.

NAGHAVI, M. *et al.* Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data. **Population Health Metrics**, v. 8, n. 1, p. 9, 10 maio 2010.

NISHIKAWA, A. M. *et al.* Systematic review of economic evaluations of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in individuals 60 years of age or older. **Vaccine**, v. 36, n. 19, p. 2510-2522, 2018.

NZENZE, S. A. *et al.* Temporal changes in pneumococcal colonization in a rural African community with high HIV prevalence following routine infant pneumococcal immunization. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 32, n. 11, p. 1270-1278, nov. 2013.

OGILVIE, I. *et al.* Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults:

a systematic review of conclusions and assumptions. **Vaccine**, v. 27, n. 36, p. 4891-4904, 6 ago. 2009.

OLIVEIRA, P. P. V. de *et al.* Reliability of cancer as the underlying cause of death according to the Mortality Information System and Population-Based Cancer Registry in Goiânia, Goiás State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p. 296-304, fev. 2014.

OLIVEIRA, L. H. *et al.* Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in latin american countries: A Systematic Review. **PloS One**, v. 11, n. 12, p. e0166736, 12 dez. 2016.

PHILLIPS, D. E. *et al.* A composite metric for assessing data on mortality and causes of death: the vital statistics performance index. **Population Health Metrics**, v. 12, n. 1, p. 14, 2014.

POLICENA, G. M. **Redistribuição da causa básica dos óbitos por pneumonia em adultos por meio pareamento dos registros de hospitalização e de mortalidade, Brasil, 2008-2013**. 2018. Dissertação (Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical) - Instituto Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2018.

PORCHIA, B. R. *et al.* Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults. **Expert Review of Vaccines**, v. 16, n. 2, p. 93-107, 2017.

PRYMULA, R.; SCHUERMAN, L. 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae PD conjugate vaccine: Synflorix. **Expert Review of Vaccines**, v. 8, n. 11, p. 1479-1500, nov. 2009.

RODRIGUES, J. C.; SILVA FILHO, L. V. F. da; BUSH, A. [Etiological diagnosis of pneumonia--a critical view]. **Jornal de Pediatria**, v. 78 suppl. 2, p. S129-40, 2002.

RUBIN, J. L. *et al.* Public health and economic impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in the United States. **Vaccine**, v. 28, n. 48, p. 7634-7643, 10 nov. 2010.

RUSSELL, F. M. *et al.* Pneumococcal nasopharyngeal carriage following reduced doses of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine booster. **Clinical and Vaccine Immunology: CVI**, v. 17, n. 12, p. 1970-1976, dez. 2010.

SAID, M. A. *et al.* Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. **PloS One**, v. 8, n. 4, p. e60273, 2013.

SANDVALL, B.; RUEDA, A. M.; MUSHER, D. M. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. **Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 56, n. 8, p. 1145-1146, 15 abr. 2013.

SGAMBATTI, S. *et al.* Appropriateness of administrative data for vaccine impact evaluation:

the case of pneumonia hospitalizations and pneumococcal vaccine in Brazil. **Epidemiology and Infection**, v. 143, n. 2, p. 334-342, jan. 2015.

SHIRI, T. *et al.* Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Global Health**, v. 5, n. 1, p. e51-e59, 2017.

SIMONETTI, A. F. *et al.* Management of community-acquired pneumonia in older adults. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 2, n. 1, p. 3-16, fev. 2014.

SIMONSEN, L. *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. **mBio**, v. 2, n. 1, p. e00309-10, 25 jan. 2011.

SLIGL, W. I. *et al.* Only severely limited, premorbid functional status is associated with short- and long-term mortality in patients with pneumonia who are critically ill: a prospective observational study. **Chest**, v. 139, n. 1, p. 88-94, jan. 2011.

SONEJI, S.; METLAY, J. Mortality reductions for older adults differ by race/ethnicity and gender since the introduction of adult and pediatric pneumococcal vaccines. **Public health reports (Washington, D.C. : 1974)**, v. 126, n. 2, p. 259-269, 2011.

SOUZA, M. de F. M. de; FRANÇA, E. B.; CAVALCANTE, A. Burden of disease and health situation analysis: results of the Global Burden of Disease (GBD) Brazil network. **Brazilian Journal of Epidemiology**, v. 20 suppl. 01, n. suppl. 01, p. 1-3, maio 2017.

STEEL, H. C. *et al.* Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 490346, 2013.

SZWARCWALD, C. L. *et al.* Busca ativa de óbitos e nascimentos no Nordeste e na Amazônia Legal: Estimação das coberturas do SIM e do Sinasc nos municípios brasileiros. In: BRASIL. 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**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. p. 79-98.

TIN TIN HTAR, M.; CHRISTOPOULOU, D.; SCHMITT, H.-J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, p. 419, 14 out. 2015.

TORRES, A. Community-acquired pneumonia: changing paradigms about mortality. **Community Acquired Infection**, v. 1, n. 1, p. 1, 2014.

TRESKOVA, M.; SCHOLZ, S. M.; KUHLMANN, A. Cost effectiveness of elderly pneumococcal vaccination in presence of higher-valent pneumococcal conjugate childhood vaccination: systematic literature review with focus on methods and assumptions. **PharmacoEconomics**, n. 0123456789, p. 1-35, 26 abr. 2019.

TROTTER, C. L. *et al.* Increasing hospital admissions for pneumonia, England. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 5, p. 727-733, maio 2008.

VADLAMUDI, N. K.; CHEN, A.; MARRA, F. Impact of 13-pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, n. may, p. 25-27, 12 out. 2018.

VELASCO, J. A.; GONZÁLEZ-SALAZAR, C. Akaike information criterion should not be a “test” of geographical prediction accuracy in ecological niche modelling. **Ecological Informatics**, v. 51, p. 25-32, maio 2019.

VILA-CORCOLES, A. *et al.* Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. **Respiratory Medicine**, v. 103, n. 2, p. 309-316, fev. 2009.

WARGON, M.; CASALINO, E.; GUIDET, B. From model to forecasting: a multicenter study in emergency departments. **Academic Emergency Medicine**, v. 17, n. 9, p. 970-978, set. 2010.

WELTE, T.; TORRES, A.; NATHWANI, D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. **Thorax**, v. 67, n. 1, p. 71-79, 1 jan. 2012.

WERNER, L.; RIBEIRO, J. L. D. Previsão de demanda: uma aplicação dos modelos Box-Jenkins na área de assistência técnica de computadores pessoais. **Gestão & Produção**, São Carlos, v. 10, n. 1, p. 47-87, 2003.

WHO PUBLICATION. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. **Vaccine**, v. 30, n. 32, p. 4717-4718, 6 jul. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision**. Geneva: World Health Organization, 2010. Disponível em: <http://www.who.int/classifications/en/>. Acesso em: 6 out. 2015.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - UFG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Ana Lucia Sampaio Sgambatti de Andrade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 08799012.8.0000.5083

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 162.532

Data da Relatoria: 05/11/2012

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

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

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

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

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

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

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - UFG



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

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

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Favor enviar relatórios parcial e final.

GOIANIA, 04 de Dezembro de 2012

Assinador por:
João Batista de Souza
(Coordenador)

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

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

**ANEXO B – TABELA A1. ERROS QUADRÁTICOS MÉDIOS ENTRE TAXA
(OBSERVADA E PREDITA) DA MORTALIDADE POR PNEUMONIA EM IDOSO
COM 60 ANOS OU MAIS NO BRASIL, 2005 A 2016**

Tabela A1. Erros quadráticos médios entre taxa (observada e predita) da mortalidade por pneumonia em idoso com 60 anos ou mais no Brasil, 2005 a 2016

Período de projeção (meses)	Modelos	
	SARIMA	Holt-Winters
2	4,71	1,67
3	5,21	3,12
4	5,89	6,33
6	5,29	7,57
8	4,00	6,82
9	3,81	3,72
12	3,59	3,18
15	3,24	2,97
18	3,08	9,32
24	3,26	3,63
36	3,09	3,59
48	2,92	11,94
60	2,75	2,93
72	4,22	15,59
84	3,27	28,13

ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2 – PLOS ONE



PLOS ONE <em@editorialmanager.com>
Ter, 04/06/2019 23:51
Você

PONE-D-19-15910
Reduction of pneumonia mortality burden in older people in Brazil after 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction: an ecological study
PLOS ONE

Dear DR Miranda,

Thank you for submitting your manuscript entitled 'Reduction of pneumonia mortality burden in older people in Brazil after 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction: an ecological study' to PLOS ONE. Your assigned manuscript number is PONE-D-19-15910.

We will now begin processing your manuscript and may contact you if we require any further information. You will receive an update once your manuscript passes our in-house technical check; you can also check the status of your manuscript by logging into your account at <https://www.editorialmanager.com/pone/>.

If during submission you selected the option for your manuscript to be posted on the bioRxiv preprint server (<http://biorxiv.org>), we will be assessing the manuscript for suitability shortly. If suitable, your preprint will be made publicly available on bioRxiv and you will receive an email confirmation from them when it has posted. Please check your response to this question and email us as soon as possible at plosone@plos.org if it has been answered incorrectly. Further information about our partnership with bioRxiv to facilitate the rapid availability of life sciences research is available at <http://journals.plos.org/plosone/s/preprints>.

If you have any inquiries or other comments regarding this manuscript please contact plosone@plos.org.

Thank you for your support of PLOS ONE.

Keep up with PLOS! Sign up to receive updates from the PLOS community, including researcher news, events, calls for papers, and more. (Don't worry--we protect your data. We never share or sell our list. We'll try not to send too many emails, but if we do, you can unsubscribe at anytime.)

Sign me up! <https://surveys.plos.org/s3/pONE-au-newsletter-registration?answer=signup>
No, thanks, it's not for me <https://surveys.plos.org/s3/pONE-au-newsletter-registration?answer=nothanks>

Kind regards,
PLOS ONE

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/pone/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.