



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DESPORTOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

LÍCIA KAMILA ASSIS MELO THÖRN

PNEUMONIA E POBREZA, UMA ABORDAGEM ESPACIAL: DOIS
ANOS DE VIGILÂNCIA POPULACIONAL DO ESTUDO LEAP-BRAZIL

Orientadora
Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia S. S. de Andrade

Tese de Doutorado

Goiânia – GO
2010

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

LÍCIA KAMILA ASSIS MELO THÖRN

PNEUMONIA E POBREZA, UMA ABORDAGEM ESPACIAL: DOIS
ANOS DE VIGILÂNCIA POPULACIONAL DO ESTUDO LEAP-BRAZIL

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia S. S. de Andrade

Tese submetida ao programa de Pós-Graduação do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical, área de concentração: Epidemiologia.

Este trabalho foi realizado com o apoio financeiro da Wyeth[®].

Goiânia – GO

2010

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

T496p Thörn, Lícia Kamila Assis Melo.
Pneumonia e pobreza, uma abordagem espacial [manuscrito]:
dois anos de vigilância populacional do estudo LEAP-Brazil /
Lícia Kamila Assis Melo Thörn. - 2010.
65 f.

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

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás,
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2010.

Bibliografia.

1. Pneumonia – Crianças – Brasil. 2. Pneumonia – Estudo.
3. População pobre – Brasil. I. Título.

CDU: 616.24-002-053.2(81)

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

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno (a): Lícia Kamila Assis Melo Thörn

Orientador (a): Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade

Membros:

1. Ana Lúcia Andrade

2. Maria Regina Alves Cardoso

3. Eitan Naaman Berezin

4. Marília Dalva Turchi

5. Paulo Sérgio Sucasas da Costa

Data: 06/12/2010

*"Educação é uma coisa admirável.
Mas é sempre bom lembrar,
de tempos em tempos,
que nada daquilo que realmente vale a pena saber
pode ser ensinado"*
Oscar Wilde

Dedicatória

*À minha avó paterna Maria Melo, pelos exemplos
de trabalho, honestidade, humildade e amor.*

Agradecimientos

À Deus, pela proteção de sempre.

À minha orientadora, Professora Dra. Ana Lúcia S. S. de Andrade pelos conhecimentos compartilhados em mais de 10 anos de trabalho em conjunto. Sua competência e ética profissional são exemplos que quero levar por toda a vida. Muito obrigada pela confiança depositada em mim em mais esta etapa e por todas as oportunidades que surgiram a partir do nosso encontro.

À Simonne S. Nouer pelas contribuições valiosas em todas as etapas da minha vida acadêmica. Felizmente a distância não conseguiu arruinar nosso contato e eu pude continuar abusando de sua paciência em me explicar todas as coisas complicadas que eu não consigo entender sozinha. Obrigada pela amizade verdadeira, pelos e-mails reconfortantes e pelos bate-papos esclarecedores.

Aos Coordenadores do LEAP-Brazil, Professora Dra Maria Aparecida da Silva Vieira, Professor Renato Maurício de Oliveira, Professora Dra Ruth Minamisava e Vicente Porfírio Pessoa Júnior pelo excelente trabalho realizado durante os dois anos de realização do estudo. O sucesso alcançado com o LEAP-Brazil foi graças à contribuição de cada um de vocês em sua área específica porém com base em uma completa integração entre as áreas supervisionadas por nossa PI (*Principal Investigator*) Dra Ana Lúcia.

À radiologista Dra Luiza Helena Ribeiro pelo compromisso e competência na leitura e interpretação de todos os raios-x do LEAP-Brazil.

Aos colegas do LEAP-Brazil: Lorena Motta, Luãine Roberta Nascimento dos Santos, Roberto Dias, pelo companheirismo de todo dia.

A todos os auxiliares de pesquisa do LEAP-Brazil pela dedicação e esforço na captura de mais de 14 mil crianças. Para cada criança existiu a participação de aproximadamente uma dezena de profissionais na avaliação de elegibilidade, entrevista, coleta e análise de material biológico, fotografia e interpretação do raio-x

e digitação, limpeza e análise dos bancos de dados, além dos procedimentos burocráticos, aquisição e dispensação do material utilizado na pesquisa. A cada um de vocês o meu mais sincero obrigada.

À coordenação e Corpo docente do Programa de Pós-Graduação do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) e da Universidade Federal de Goiás, pela contribuição direta ou indireta neste trabalho.

Aos funcionários e servidores técnico-administrativos do IPTSP pela atenção e colaboração prestada.

Aos membros da banca de qualificação e defesa pela disponibilidade em contribuir para a melhoria deste trabalho.

Aos meus pais Ulderico Melo Neto e Marta Lúcia de Assis Melo pelo apoio incondicional e constante. Este trabalho também é fruto do esforço de vocês em me proporcionar toda condição para que eu pudesse lutar por meus sonhos. Minha gratidão só não é maior que o meu amor por vocês.

Ao meu único e amado irmão, Stênio Luiz Assis Melo. Obrigada pelas conversas, desabafos e até pelas brigas, pois foram nelas que consegui ver o quando somos parte um do outro.

À todos os membros da minha família, pela torcida. Meu agradecimento especial aos meus avós Gumercindo de Assis e Maria Luiza de Assis pelas preces sinceras e Benedito Melo e Maria Silva Melo (ambos *in memoriam*) pelos exemplos de vida.

Ao meu amado esposo Daniel Thörn pelo companheirismo e compreensão durante todas as etapas deste trabalho. *Daniel, min älskling, tack.*

Aos colegas do Departamento de Epidemiologia da Secretaria Municipal de Saúde, em especial Flúvia Amorim e Juliana Brasiel, pelo companheirismo e incentivo.

Às crianças e seus responsáveis que consentiram em participar do estudo, minha sincera gratidão.

A todos que de alguma forma contribuíram para o êxito deste trabalho, muito obrigada.

Sumário

<i>DEDICATÓRIA</i>	II
<i>AGRADECIMENTOS</i>	IV
<i>SUMÁRIO</i>	VIII
<i>SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS</i>	X
<i>RESUMO</i>	XII
<i>ABSTRACT</i>	XV
<i>INTRODUÇÃO</i>	17
<u>RELEVÂNCIA DA PNEUMONIA EM SAÚDE PÚBLICA</u>	18
<u>PATOGÊNESE DO PNEUMOCOCO</u>	20
<u>EPIDEMIOLOGIA ESPACIAL E PNEUMONIA</u>	22
<u>PNEUMONIA E VACINAS PNEUMOCÓCICAS</u>	25
<u>ESTUDO LEAP-BRAZIL</u>	26
<i>JUSTIFICATIVA</i>	28
<i>OBJETIVOS</i>	30
<i>METODOLOGIA</i>	32
<u>ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO</u>	33
<u>RECRUTAMENTO E ELEGIBILIDADE DOS CASOS</u>	33
<u>ASPECTOS ÉTICOS</u>	35
<u>VARIÁVEIS SOCIOECONÔMICAS</u>	35
<u>ANÁLISE ESTATÍSTICA</u>	36
<u>ANÁLISE ESPACIAL</u>	37
<i>ARTIGO</i>	39
<i>CONCLUSÕES</i>	50
<i>REFERÊNCIAS</i>	52

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

COMDATA – Companhia de Processamento de Dados do Município de Goiânia
CONEP – Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
DPI – Doença Pneumocócica Invasiva
Hib – *Haemophilus influenzae* do tipo b
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LEAP-Brazil – *Latin América Epidemiological Assessment of Pneumococcal Invasive Diseases*
MLC – *Most likely cluster*
MLG – Modelo Linear Generalizado
OMS – Organização Mundial de Saúde
PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade
Pneumococo – *Streptococcus pneumoniae*
SaTScan™ - *Software for the spatial, temporal and space-time scan statistics, Trade Mark.*
SIREVA – Sistema Regional de Vacinas
SIG – Sistema de Informação Geográfica
SUS – Sistema Único de Saúde
VCP10 - Vacina conjugada contra 10 sorotipos de pneumococo
VCP13 - Vacina conjugada contra 13 sorotipos de pneumococo
VCP7 – Vacina conjugada contra 7 sorotipos de pneumococo
VCP9 - Vacina conjugada contra 9 sorotipos de pneumococo

Resumo

Introdução: A pneumonia tem um papel importante na carga das doenças da infância, principalmente nos países pobres. São escassos os estudos avaliando a associação entre pobreza e pneumonias confirmadas por raio-x, embora as radiografias de tórax tem sido utilizadas amplamente em estudos de doença pneumocócica invasiva. Foram utilizados dados do *Latin America Epidemiological Assessment of Pneumococcal Invasive Disease* (estudo LEAP-Brazil) para localizar aglomerados de pneumonia confirmadas por raio-X de tórax e avaliar a incidência de pneumonias por estrato socioeconômico. **Métodos:** De maio/2007 a maio/2009 11.474 crianças com idade entre 28 dias a menores 36 meses com suspeita clínica de pneumonia foram registrados em 33 serviços de emergência em Goiânia, Brasil. As radiografias de tórax foram interpretadas por um radiologista treinado em leitura e interpretação pelas normas da OMS e 3.955(34,5%) foram classificadas como pneumonia de provável etiologia bacteriana. A estatística espacial de varredura (modelo de Poisson) foi aplicada sobre um total de 3.867 crianças com pneumonia confirmada por raio-x que foram interativamente geocodificadas no endereço da residência. A hipótese de nulidade é a de que os casos são distribuídos aleatoriamente. A mesma técnica foi aplicada ao conjunto de dados de crianças hospitalizadas, utilizando a hospitalização como uma aproximação para a gravidade. A incidência de pneumonia foi classificada de acordo com o indicador de nível socioeconômico elaborado com variáveis do censo. As variáveis do censo também foram utilizadas em um modelo linear generalizado para identificar quais delas estiveram associadas à pneumonia. **Resultados:** A incidência no período de dois anos foi significativamente maior nas áreas de renda muito baixa. O aglomerado primário (RR = 1,78; p = 0,001) foi localizado na parte Noroeste da cidade e um conjunto secundário foi identificado na região Sudeste (RR = 1,46; p = 0,001). A análise espacial para crianças com pneumonia confirmada por raio-x hospitalizadas detectou um aglomerado primário (RR = 1,69; p = 0,001), que se sobrepôs ao aglomerado de pneumonia. O percentual de chefes de família com 20 ou mais salários mínimos mensais foi inversamente relacionado à pneumonia enquanto o percentual de mulheres analfabetas apresentou uma relação positiva com a pneumonia no modelo linear generalizado multivariado. **Conclusões:** Encontramos evidências epidemiológicas da associação direta entre pobreza e pneumonia. Estes

resultados oferecem uma base para avaliar a eficácia da vacina pneumocócica na redução da carga da pneumonia na infância de acordo com diferentes níveis socioeconômicos do município.

Abstract

Introduction: Pneumonia causes significant burden of disease in children mainly in the developing world. However, information on the association between poverty and pneumonia is limited, although chest radiography has been widely used in studies of invasive pneumococcal disease. Data from Latin America Epidemiological Assessment of Invasive Pneumococcal Disease (LEAP-Brazil) was used to find clusters of pneumonia confirmed by chest X-ray and evaluate the incidence of pneumonia by socioeconomic levels. **Methods:** From May/2007 to May/2009 11,474 children aged 28 days to less than 36 months with clinical suspicion of pneumonia were recruited at 33 emergency rooms in Goiania, Brazil. Chest radiographs were interpreted by a radiologist trained in reading and interpreting the standards of WHO and 3,955(34.5%) were classified as probable bacterial pneumonia. The spatial scan statistic (Poisson model) was applied on a total of 3,867 children with pneumonia confirmed by x-ray which were interactively geocoded at the residence level. The null hypothesis is the random distribution of the cases. The same technique was applied to the dataset of hospitalized children, using hospitalization as a proxy for severity. The incidence of pneumonia was classified according to the socioeconomic indicator formulated with variables from census. The variables from census were also used in a generalized linear model to identify which of them were associated with pneumonia. **Results:** The incidence during the two years was significantly higher in areas of very low income. The cluster (RR = 1.78, p = 0.001) was located in the northwest of the city and a secondary cluster was identified in the southeastern region (RR = 1.46, p = 0.001). Spatial analysis for hospitalized children with pneumonia confirmed by x-ray detected a cluster (RR = 1.69, p = 0.001), which overlapped the cluster of pneumonia. The percentage of household heads with 20 or more minimum wages was inversely related to pneumonia while the percentage of illiterate women had a positive relationship with pneumonia in a multivariate generalized linear model. **Conclusions:** We found epidemiological evidence of a direct association between poverty and pneumonia. These results provide a baseline for evaluating the effectiveness of pneumococcal vaccine in reducing the burden of childhood pneumonia according to different socioeconomic levels in the city.

Introdução

Relevância da pneumonia em Saúde Pública

Globalmente a pneumonia é a principal causa isolada de mortalidade em crianças menores de 5 anos de idade, com mais de 5000 mortes por dia, principalmente em países em desenvolvimento, superando as demais causas de óbito como diarreia e malária (UNICEF e WHO, 2010). Cerca de 156 milhões de casos novos de pneumonia ocorrem a cada ano, com mais de 14 milhões de casos graves, dos quais 5% resultam em óbito (Rudan *et al.*, 2008; O'Brien *et al.*, 2009; UNICEF e WHO, 2010). Em regiões mais pobres, como países da África e Ásia, a taxa de casos fatais pode chegar a 11% e nas Américas 4%. Dentre os casos de pneumonia comunitária, 7 a 13% necessitam de hospitalização (Williams *et al.*, 2002; Rudan *et al.*, 2008; UNICEF e WHO, 2010). No Brasil, um estudo realizado em 2003, avaliando admissões hospitalares por pneumonia, identificou 59,5% de internações, sendo 81,5% entre crianças de 1 a 4 anos de idade (Fuchs *et al.*, 2005). No município de Goiânia, dados de 2009 mostram um total de 7.671 internações por pneumonia, sendo 49,7% em crianças até 4 anos de idade (Ministério da Saúde, 2009).

As pneumonias podem ser classificadas em pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e pneumonia associada aos serviços de saúde (Centers for Disease Control and Prevention, 2010). PAC é denominada como infecção do trato respiratório, em que o indivíduo desenvolve a doença sem ter sido recentemente hospitalizado ou freqüentado outro tipo de unidade de saúde (Lutfiyya *et al.*, 2006).

A pneumonia pode ser causada por uma série de agentes infecciosos incluindo vírus, bactérias e fungos (Centers for Disease Control and Prevention, 2010). Embora a maioria dos casos seja por infecção viral (Nascimento-Carvalho *et al.*, 2008), os casos de pneumonia por infecção bacteriana, especialmente por *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), são os de maior gravidade (Lagos *et al.*, 2006; Rudan *et al.*, 2008). Bactérias que normalmente habitam o nariz e a garganta podem infectar os pulmões por inalação ou alcançar a corrente sanguínea causando doença invasiva (Bogaert *et al.*, 2004; Lynch e Zhanel, 2010). Crianças com

pneumonia bacteriana podem disseminar bactérias por meio de gotículas de ar (World Health Organization, 2009).

Em regiões onde as vacinas antipneumocócica conjugada e contra o *H. influenzae* do tipo b (Hib) não foram incorporadas na rotina dos programas de imunização, os agentes etiológicos mais importantes das pneumonias bacterianas são o *S. pneumoniae* e o Hib. Dentre os agentes virais destacam-se Rhinovírus, Parainfluenza, Vírus Sincicial Respiratório e Influenza como os mais frequentemente encontrados nas pneumonias (Nascimento-Carvalho *et al.*, 2008).

O *S. pneumoniae* é o agente bacteriano mais isolado nos casos de pneumonia na infância (Singh, 2005; Nascimento-Carvalho *et al.*, 2008; Cevey-Macherel *et al.*, 2009; O'Brien *et al.*, 2009). No entanto, a maioria dos casos de pneumonia não é de causa bacterêmica e ocorre por disseminação direta do pneumococo da nasofaringe para o pulmão, o que dificulta o isolamento do pneumococo pela hemocultura (Nascimento-Carvalho *et al.*, 2008; O'Brien *et al.*, 2009; Nair *et al.*, 2010). Mesmo nos casos de pneumonia bacterêmica o rendimento das hemoculturas é geralmente baixo devido ao uso inadequado de antibióticos (automedicação), prática comum em muitas partes do mundo, inclusive em nosso meio, que interfere com o isolamento do agente causal (Bogaert *et al.*, 2004). A associação desses fatores contribui para o baixo desempenho da cultura do sangue e, estudos com base na identificação do agente, tendem a subestimar o peso real da doença (Cevey-Macherel *et al.*, 2009).

Face à dificuldade de se detectar o agente causador da pneumonia, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu um guia para leitura e interpretação de imagens radiológicas de pneumonias com o objetivo de estabelecer estimativas de cargas de pneumonia de provável etiologia bacteriana e do impacto de vacinas na redução da carga da pneumonia (World Health Organization, 2001; Cherian *et al.*, 2005). Neste guia da OMS, a imagem de consolidação alveolar é interpretada como sendo pneumonia de provável etiologia bacteriana. A utilização dos critérios da OMS facilita a comparação entre estudos conduzidos em diferentes

regiões. A justificativa para a utilização da radiografia de tórax como indicador próximo de pneumonia de provável etiologia bacteriana baseia-se em estudos em que o isolamento do pneumococo foi obtido de aspirado pulmonar, em pacientes com hemocultura negativa (Obaro e Madhi, 2006). Tais evidências apóiam o uso da leitura padronizada da radiografia de tórax para confirmação de pneumonias bacterianas em estudos de avaliação de vacinas em todo o mundo (Black *et al.*, 2002; Klugman *et al.*, 2003; Cutts *et al.*, 2005; Madhi *et al.*, 2008a; Madhi *et al.*, 2008b). Vale ressaltar que os padrões de definição recomendados pela OMS aplicam-se essencialmente para estudos epidemiológicos, não sendo adequados para manejo de casos. Recentemente alguns autores vem documentando a presença de padrões radiológicos distintos de consolidação alveolar (infiltrado intersticial) em pacientes com pneumonia clínica e hemocultura positiva para pneumococo (Andrade *et al.*, 2008; Nascimento-Carvalho *et al.*, 2008; Andrade *et al.*, 2010; Ferrero *et al.*, 2010). No entanto, esta é uma observação que merece ser investigada em diferentes cenários epidemiológicos tendo em vista a dimensão de agentes etiológicos que circulam nas diferentes regiões.

Patogênese do pneumococo

A nasofaringe é o nicho ecológico do pneumococo de onde se dissemina para o trato respiratório causando doença não invasiva como otite, sinusite e pneumonias ou para outros sítios podendo causar doença pneumocócica invasiva como meningite, pneumonia bacterêmica e artrites (Lynch e Zhanel, 2010). Doenças pneumocócicas invasivas são assim denominadas devido ao isolamento do *S. pneumoniae* em algum sítio normalmente estéril como sangue, líquido, líquido pleural, etc. (Lynch e Zhanel, 2010). Crianças menores que 5 anos que frequentam creches apresentam altas taxas de portador de pneumococo na nasofaringe (Rey *et al.*, 2002; Laval *et al.*, 2006; Berezin *et al.*, 2007; Franco *et al.*, 2010). A compreensão dos fatores implicados na colonização e virulência do *S. pneumoniae*, incluindo cápsula de polissacarídeos, proteínas e enzimas de superfície e toxinas (como a pneumolisina), permite constatar a associação entre estes fatores de virulência e a capacidade para causar diferentes

tipos de doenças (Mitchell e Mitchell, 2010), como pneumonia, bacteremia, otite e meningite (Lagos *et al.*, 2006; Pelton e Leibovitz, 2009).

Além dos fatores de invasão celular específicos do pneumococo, existem outros fatores que permitem a disseminação do pneumococo da nasofaringe para as vias respiratórias e sistêmicas causando pneumonia (Bogaert *et al.*, 2004). Fatores relacionados ao indivíduo, como má nutrição e desmame precoce podem aumentar a susceptibilidade das crianças à pneumonia (Victora *et al.*, 1999; Chisti *et al.*, 2009). Os fatores relacionados ao ambiente, como aglomeração de pessoas e deficiência nas condições sanitárias das residências têm um papel importante na transmissão e vulnerabilidade das crianças à pneumonia. O conjunto de fatores desfavoráveis tanto individuais como ambientais ocorrem mais frequentemente em países pobres (UNICEF e WHO, 2006).

A definição de pobreza não é simples. De acordo com Ringen, o conceito de pobreza pode ter o sentido de subsistência ou de privação (Ringen, 1988). No sentido de subsistência, as pessoas são consideradas pobres quando não têm recursos considerados necessários para alcançar um nível mínimo de consumo. Os recursos mínimos são os necessários para custear minimamente uma dieta, roupas e moradia. No sentido de privação, os indivíduos são considerados pobres se seu padrão de consumo é abaixo do que é considerado decente na sociedade em que se insere. Nas duas alternativas, os limites de diferenças entre pobreza e não pobreza podem variar amplamente.

Uma alternativa utilizada há alguns anos é a da linha de pobreza (Atkinson, 1987). Trata-se de dividir a população em dois grupos pobres e não-pobres, com base no rendimento do chefe da família (Sen, 1976; Hagenaars e Vanpraag, 1985). Ainda que existam discussões acerca da metodologia de cálculo da linha da pobreza, este conceito continua sendo usado em pesquisas cujo objetivo é estimar a incidência de pobreza (Ringen, 1988). Outras medidas de pobreza incluem a elaboração de indicadores que, fundamentalmente, descrevem o fenômeno da pobreza combinado ao de concentração de distribuição de renda (Barros *et al.*, 2001; Lopes *et al.*, 2003).

Epidemiologia espacial e pneumonia

Uma das possibilidades para analisar padrões de distribuição geográfica das doenças e suas relações com fatores sociais e do ambiente são as tecnologias e recursos de computação eletrônica (Cerbino Neto *et al.*, 2009; Brownstein *et al.*, 2010; Reid *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2010) por meio dos Sistemas de Informação Geográfica (SIG) (Bailey e Gatrell, 1995). Um SIG pode agregar múltiplas camadas de dados para análise, e avaliar várias camadas simultaneamente (Boelaert *et al.*, 1998). Para cada tipo de dado, existe um tipo de mapa adequado e indicado para representá-lo. Os eventos ou padrões pontuais são os fenômenos expressos por pontos localizados no espaço (Carvalho e Câmara, 2004; Ministério da Saúde e Fundação Oswaldo Cruz, 2007). Os mapas de pontos são muito úteis para mostrar padrões de concentração ou dispersão de um evento em uma área. Todavia quando ocorre uma grande sobreposição de pontos, algumas alternativas podem ser aplicadas, como: (i) agregar os casos, simbolizando 1 ponto para cada 10 casos por exemplo; (ii) utilizar símbolos proporcionais, que variam de acordo com a quantidade que representam. Também, existem os mapas temáticos que se baseiam em outros elementos cartográficos preexistentes (Carvalho *et al.*, 2004; Ministério da Saúde e Fundação Oswaldo Cruz, 2007), tais como taxas de incidência de determinado evento dentro de um município, estado, país ou até mundialmente. Assim, o mapa temático é construído para expressar graficamente um indicador, com base em números absolutos, taxas, proporções ou percentuais em uma área, com o objetivo de comparar as localidades, avaliar riscos e/ou elaborar medidas de intervenção.

Quando os eventos estão agregados por áreas (seja estado, município, bairro ou setor censitário), pode-se detectar os padrões espaciais de aglomerados ou dispersão dos valores aplicados a estas áreas (Bailey e Gatrell, 1995). A desvantagem em se utilizar os dados agregados por área são os limites da área geralmente impostos e configurados em áreas administrativas. Entretanto, em algumas situações o dado agregado é o único disponível para a avaliação de determinados eventos (Druck *et al.*, 2004). A partir da observação de mapas temáticos, podemos levantar

hipóteses para a representação dos dados e então utilizar técnicas de análise espacial para confirmar estas proposições.

A estatística espacial de varredura ou estatística espacial *scan* tem sido amplamente utilizada em várias áreas de conhecimento para análise de dados. Especificamente na área da saúde é utilizada para eventos transmissíveis (Mostashari *et al.*, 2003; Andrade *et al.*, 2004; Elias *et al.*, 2006) e não transmissíveis (Sankoh *et al.*, 2001; Joseph Sheehan *et al.*, 2004; Klassen *et al.*, 2006), incluindo acidentes (Warden, 2008; Minamisava *et al.*, 2009). A estatística espacial de varredura utiliza dados espaciais (geográficos) do evento e da população sob risco ou grupo de comparação. O software SaTScan™, usado neste tipo de análise, cria um conjunto infinito de círculos ou elipses (definido a critério do usuário) que se move pela área de interesse buscando áreas com maior probabilidade de apresentar aglomerados de eventos (Kulldorff, 1997). Em estudo recente, Kulldorff sugere ser mais vantajoso utilizar a elipse uma vez que esta é mais flexível e resulta em uma estimativa mais acurada do aglomerado (Kulldorff *et al.*, 2006). O tamanho do círculo ou elipse varia de zero a um valor máximo, de forma que a janela não contenha mais que 50% da população total sob risco. Para cada círculo/elipse, o software testa a hipótese nula *versus* a hipótese alternativa de que existe um risco elevado de ocorrência de casos dentro desta janela em comparação com o seu exterior. Em outras palavras, compara-se o número de casos observados com o número de casos esperados dentro do círculo/elipse. O aglomerado com a menor probabilidade de ter ocorrido ao acaso é aquele cuja verossimilhança é máxima, que é obtida por meio de uma função de verossimilhança maximizada para todas as janelas (círculo/elipse). Esta análise é confirmada por um elevado número aleatório de replicações do teste. Além do aglomerado mais provável (*most likely cluster* – MLC), o método também identifica aglomerados chamados de secundários, com altos valores de verossimilhança (Kulldorff, 1997).

Além de todos os parâmetros descritos acima para a aplicação da estatística espacial de varredura, esta ainda permite ao usuário escolher entre dois modelos probabilísticos (Kulldorff, 2007). O modelo de Bernoulli utiliza como unidade de

análise o “caso” e o “não caso”. Isto pode representar casos e controles, pessoas com ou sem a doença, curas e óbitos ou até pessoas em diferentes estágios de uma doença. Neste modelo o indivíduo (caso ou controle) é geralmente representado por pontos (Abe *et al.*, 2006; Coleman *et al.*, 2009). Outra alternativa, mais rara, é utilizar os eventos agregados em áreas pré-determinadas (setores censitários, distritos, bairros, etc.). O modelo de Bernoulli é indicado para dados binários. No modelo de Poisson utiliza-se o número de eventos em cada área pela população sob risco. Neste modelo é necessário utilizar a informação de número de eventos e população para cada área da região estudada, bem como suas coordenadas geográficas. É possível utilizar este modelo quando os eventos são representados por pontos e os dados da população sob risco podem ser apresentados de modo agregado como mostrado em estudos de dengue e de investigação de surtos (Siqueira Junior, 2001; Takahashi *et al.*, 2008). No município de Goiânia o modelo de Poisson foi aplicado para análise espacial de casos de pneumonia hospitalizadas (Andrade *et al.*, 2004) e óbitos por causas violentas (Minamisava *et al.*, 2009).

Seja qual for o objetivo do estudo, o uso do SIG tem avançado e se intensificado em todas as áreas do conhecimento. No Brasil, o SIG é amplamente utilizado em estudos da área de saúde, principalmente considerando-se as doenças transmissíveis (Souza *et al.*, 2001; Barcellos *et al.*, 2003; Atanaka-Santos *et al.*, 2007; Correa Antonialli *et al.*, 2007; Souza *et al.*, 2007; Almeida *et al.*, 2009; Cerbino Neto *et al.*, 2009; Braga *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2010). Técnicas de epidemiologia espacial foram utilizadas para análise de dados de pneumonia em investigações conduzidas em países desenvolvidos. Na província de Ontário, Canadá, Crighton e colaboradores avaliaram a autocorrelação espacial entre casos de pneumonia de todas as faixas etárias, hospitalizados, e fatores potencialmente determinantes de pneumonia, identificando baixa escolaridade como um fator fortemente associado à hospitalização por pneumonia (Crighton *et al.*, 2007). No Vale do Paraíba, Brasil, um estudo ecológico de Mukai e colaboradores identificou padrões espaciais nas internações por pneumonia em menores de 1 ano de idade, elaborando mapas temáticos com a taxa de internação por unidade geográfica avaliada (Mukai Ade *et al.*, 2009). Em um estudo anterior, utilizamos a estatística

espacial de varredura para avaliar aglomerados de pneumonia em crianças hospitalizadas menores de 5 anos no município de Goiânia (Andrade *et al.*, 2004). Neste estudo foi possível comparar os aglomerados de pneumonia com a distribuição da renda do chefe da família, em uma associação visual de pneumonia e pobreza. Os resultados das análises espaciais auxiliam os epidemiologistas e gerentes de saúde na interpretação de dados em saúde, pois acrescenta imagens às análises de dados tradicionais e permite a localização geográfica de áreas prioritárias para ações de prevenção e controle, independente da técnica aplicada.

Pneumonia e vacinas pneumocócicas

A introdução da vacina pneumocócica conjugada nos programas nacionais de imunização tem diminuído as taxas de incidência de pneumonia em crianças vacinadas e em adultos por imunidade de rebanho, além de diminuir as internações por pneumonia de todas as causas em crianças menores de 2 anos de idade em muitos países (Grijalva *et al.*, 2007; Pilishvili *et al.*, 2010). Apesar do significativo impacto da vacinação pneumocócica no controle e prevenção da pneumonia, a vacina ainda não foi introduzida na rotina dos programas de imunização da maioria dos países em desenvolvimento, mantendo a pneumonia como a maior causa de morbi mortalidade nas crianças destes países (Centers for Disease Control and Prevention, 2010).

Dentre as vacinas pneumocócicas conjugadas disponíveis, a vacina com sete sorotipos de pneumococo (VCP7) é a que está no mercado há mais tempo. A VCP7 é efetiva na prevenção da Doença Pneumocócica Invasiva (DPI), otite média e pneumonia, causadas pelos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Nos Estados Unidos, por exemplo, a VCP7 foi introduzida no programa de vacinação no ano de 2000. Comparando os períodos pré e pós-introdução da vacina, foi possível detectar uma redução de 77% na incidência de DPI em crianças menores de 5 anos de idade (2008). No Brasil, um estudo de base populacional em Goiânia estimou que a VCP7 cobriria de 65,4% a 88,2% dos sorotipos prevalentes em crianças menores de 3 anos de idade (Andrade *et al.*, 2008; Andrade *et al.*, 2010).

A vacina pneumocócica conjugada 9 valente (VCP9) cobre os mesmos sorotipos da VCP7 acrescidos dos sorotipos 1 e 5. A VCP9 teve sua eficácia avaliada em um ensaio clínico desenvolvido em Gâmbia e mostrou alta eficácia contra pneumonias radiologicamente confirmadas e contra doença pneumocócica invasiva, representando uma redução de 7% no total das pneumonias de todas as causas e de 15% nas internações por pneumonia por ano (Cutts *et al.*, 2005).

A vacina conjugada com 13 sorotipos de pneumococo (VCP13) apresenta os sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. De acordo com dados do projeto SIREVA 2008, a inclusão desses sorotipos aumentaria a cobertura estimada de 71,3% para 89,6% em menores de 2 anos no Brasil (Organización Panamericana de la Salud, 2009).

Em junho de 2010, o Ministério da Saúde do Brasil introduziu a vacina 10-valente (VCP10) por meio do Programa Nacional de Imunizações, para crianças a partir de 6 semanas até os 2 anos de idade. Trata-se também de uma vacina conjugada, que cobre dez sorotipos, sendo eles: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. A avaliação da potencial eficácia protetora da VCP10 contra as doenças pneumocócicas invasivas foi baseada na comparação da imunogenicidade aos sete sorotipos comuns a ambas as vacinas, VCP10 e VCP7. O Brasil é o primeiro país no mundo a utilizar esta vacina no calendário público, o que fornece o cenário ideal para o desenvolvimento de estudos de avaliação do impacto da VCP10 em pneumonia comunitária em nosso meio.

Estudo LEAP-Brazil

No município de Goiânia-Goiás, foi conduzido recentemente um estudo de vigilância populacional de doenças pneumocócicas invasivas, denominado estudo LEAP-Brazil (*Latin America Epidemiological Assessment of Pneumococcal Invasive Diseases*). A investigação foi conduzida em crianças menores de 36 meses e o mesmo protocolo foi também conduzido em Bogotá-Colômbia e São José-Costa Rica. O estudo identificou todos os casos de pneumonia confirmados

radiologicamente, de acordo com as recomendações da OMS. Os casos foram atendidos em serviços de emergência de 13 centros de saúde e de 20 hospitais pediátricos e foram incluídas no estudo as crianças hospitalizadas e não hospitalizadas (atendidas apenas ambulatorialmente). Como são escassos os trabalhos de base populacional sobre pneumonia em crianças, especialmente os estudos em pacientes não hospitalizados atendidos em ambulatórios em países em desenvolvimento, é provável que as estimativas existentes da carga da pneumonia na infância sejam subestimadas (Lagos *et al.*, 2006; Thörn *et al.*, 2010). Além disso, são poucas as investigações que mensuram a associação entre pobreza e pneumonia. Em investigação anterior, detectamos a associação entre nível socioeconômico e aglomerados espaciais de pneumonia focando apenas em crianças hospitalizadas (Andrade *et al.*, 2004). Essas observações nos encorajaram a utilizar dados do LEAP-Brazil, que contemplam pneumonias ambulatoriais e também as atendidas em hospitais, para mensurar a associação entre aglomerados espaciais de pneumonias confirmadas por raio-X e *status* socioeconômico.

Justificativa

Diversos estudos têm sugerido a associação entre pneumonia e pobreza, visto que muitos países pobres da África e Ásia têm as maiores taxas de internação e óbitos por pneumonia. A pobreza parece exercer um papel fundamental no desenvolvimento da pneumonia, seja por falta de recursos, por falta de informações simples que poderiam diminuir os riscos, pela existência de co-morbidades e/ou pelo meio ambiente desfavorável.

A vigilância de base populacional realizada no estudo LEAP-Brazil forneceu dados para traçarmos uma linha de base para avaliação da distribuição das pneumonias confirmadas por raio-x no município de Goiânia. As novas tecnologias e recursos computacionais possibilitam avaliar a incidência de pneumonias confirmadas por raio-x nos diferentes espaços geográficos do município. O uso de variáveis socioeconômicas extraídas do censo, aliado aos resultados da análise espacial, possibilitam analisar a associação entre pneumonia e pobreza.

O presente estudo pretende avançar na linha de pesquisa de análise espacial acrescentando variáveis socioeconômicas ao cenário de pneumonias confirmadas por raio-x recrutadas em todos os serviços de emergência pediátrica do município (LEAP-Brazil). Nesta tese, apresentamos os resultados e discussão sob a forma de artigo científico (anexo), intitulado: *“Pneumonia and poverty: a prospective population-based surveillance among children in Brazil”*.

Objetivos

- Avaliar a distribuição espacial dos casos de pneumonia confirmados por raio-X em crianças menores de 3 anos no município de Goiânia, identificando possíveis áreas de risco;
- Analisar a incidência de pneumonia confirmada por raio-X por diferentes estratos socioeconômicos;
- Identificar variáveis socioeconômicas associadas ao risco de pneumonia comunitária.

Metodologia

Área e população de estudo

A área de estudo consistiu de todo o município de Goiânia, situado na região Centro-Oeste do Brasil, em proximidade com a capital do país. Goiânia é uma cidade altamente urbanizada, com uma área de 739.492 quilômetros quadrados. A população do município é de 1.281.973 habitantes, dos quais 51.279 são crianças com menos de 36 meses de idade (Ministério da Saúde, 2009). A mortalidade infantil para 2009 foi estimada em 13,3 por 1.000 nascidos vivos (Ministério da Saúde, 2009). O Sistema Único de Saúde (SUS) inclui em seus pressupostos o acesso e cobertura universal com os custos de tratamento hospitalar reembolsados pelo governo.

Para todos os municípios do país, o Instituto Nacional de Geografia e Estatística (IBGE) define os setores censitários como a menor unidade geográfica para o qual os dados sócio-econômicos do censo estão disponíveis. Em Goiânia os setores censitários são agrupados em 63 distritos censitários, que compreendem áreas do município relativamente homogêneas no que diz respeito às características da população, situação econômica e condições de vida. A cidade tem um padrão concêntrico de distribuição de renda, com convergência de renda alta nos distritos internos (Andrade *et al.*, 2004). As regiões Noroeste e Sudoeste são caracterizados por novos assentamentos, enquanto zonas Oeste e Leste abrangem uma comunidade mais bem estabelecida (Moysés, 2001).

Recrutamento e elegibilidade dos casos

O presente estudo utilizou os casos de pneumonias radiologicamente confirmadas de crianças recrutadas pelo estudo LEAP-Brazil (Andrade *et al.*, 2008; Andrade *et al.*, 2010). O estudo foi desenvolvido na cidade de Goiânia, Goiás, um estado sem imunização universal contra o pneumococo até o final da coleta de dados. A vigilância populacional prospectiva realizada pelo LEAP-Brazil ocorreu no período de maio de 2007 a maio de 2009. Foram recrutadas todas as crianças de 28 dias de vida a 36 meses de idade residentes em Goiânia com suspeita de pneumonia e

doença pneumocócica invasiva que se apresentaram em serviços de emergência de centros de saúde e de hospitais do município. Um total de 33 centros participantes compôs a rede do LEAP-Brazil, abrangendo todas as salas de emergência pediátrica do município, no total de 13 unidades básicas de saúde e 20 hospitais (3 públicos e 17 privados). Todos os centros participantes do estudo tinham capacidade de realizar radiografias de tórax. O critério de elegibilidade do LEAP-Brazil foi temperatura $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ e/ou suspeita clínica de pneumonia, meningite, sepse ou outra doença pneumocócica invasiva (por exemplo: artrite, osteomielite ou peritonite) independentemente da temperatura (Andrade *et al.*, 2008; Andrade *et al.*, 2010). Crianças internadas foram recrutadas até 72 horas depois da admissão. Em Goiânia a realização de radiografia de tórax faz parte do fluxo de atendimento ambulatorial para os casos suspeitos de pneumonia e, portanto, cada caso suspeito possuía uma radiografia de tórax. Radiografias de tórax foram consideradas válidas para o presente estudo se realizadas 72 horas antes ou após o recrutamento. As radiografias foram fotografadas e a leitura digital foi realizada por um radiologista previamente treinado para leitura e interpretação de acordo com a guia da OMS. A definição de pneumonia confirmada por raio-x seguiu as orientações padrão da OMS (World Health Organization, 2001). O radiologista não tinha acesso aos dados clínicos dos casos. A concordância intra-observador foi avaliada em 10% das radiografias que foram reenviadas para o radiologista. Os resultados discordantes foram então avaliados por um outro radiologista, também capacitado em leitura e interpretação dos resultados pela OMS. O desfecho para este estudo foram as pneumonias confirmadas por radiografias de tórax definidas como a presença de consolidação alveolar e/ou derrame pleural (World Health Organization, 2001). Os casos hospitalizados foram considerados como casos graves. Os dados referentes a pneumonias hospitalizadas foram também extraídos do LEAP-Brazil.

Também foram coletadas amostras de sangue para hemocultura de todos os casos suspeitos, logo após a assinatura pelos pais ou responsáveis do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, necessário para o recrutamento dos casos. As amostras dos casos em que foi isolado o *S. pneumoniae* foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz, Laboratório de Bacteriologia, São Paulo-SP para confirmação

da identificação do agente, sorotipagem e teste de susceptibilidade antimicrobiana conduzidos de acordo com as metodologias padrão, incluindo disco difusão e E-test. A interpretação dos resultados dos testes de susceptibilidade baseou-se no *Clinical and Laboratory Standards Institute Standard for Susceptibility Testing* (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007, 2009).

Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês Nacional (CONEP) e Regional de Ética em Pesquisa (CONEP Parecer nº1019/2006, Registro nº 13265 e CEPMHA/HC/UFG N°091/2006). O consentimento informado foi obtido do representante legal. Os casos que não atendiam aos critérios de elegibilidade (morar em Goiânia e idade entre 28 dias e 36 meses) foram excluídos. Também foram excluídos os possíveis casos em que os pais não assinaram o consentimento informado, e as crianças que não estavam acompanhadas pelos pais ou representantes legais.

Variáveis socioeconômicas

Os dados socioeconômicos por setor censitário em Goiânia foram extraídos do censo, disponíveis no site do IBGE em mídia digital e que pode ser acessado pelo programa Estatcart[®] (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2002). A escolha das variáveis socioeconômicas baseou-se nas variáveis censitárias coletadas em 100% dos domicílios brasileiros . O município de Goiânia apresenta um padrão concêntrico de distribuição de renda, com a população de alta renda localizada nos distritos centrais, e quatro áreas na periferia da cidade caracterizadas com rendimento muito baixo. Com base na renda do chefe de família, as áreas do município foram classificadas em muito baixa renda, baixa renda, renda intermediária e alta renda (Andrade *et al.*, 2004). A região Noroeste e Sudoeste são caracterizadas por novos assentamentos enquanto as regiões Oeste e Leste representam comunidades mais bem estabilizadas. Um total de sete variáveis foram incluídas com base na sua plausibilidade técnica de explicar a relação entre pneumonia e pobreza (Braveman *et*

al., 2005): (a) percentual de chefes de família com mais de 20 salários mínimos mensais; (b) percentual de chefes de família com 15 ou mais anos de escolaridade; (c) percentual de residências com seis ou mais pessoas; (d) percentual de residências sem banheiro e sem rede de esgoto; (e) percentual de residências sem banheiro e com rede de esgoto; (f) percentual de residências com abastecimento inadequado de água encanada. Foi considerada inadequada a água proveniente diretamente de poços, rios ou riachos, sem encanamento; (g) percentual de mulheres analfabetas com mais de 10 anos de idade.

Análise estatística

A incidência de pneumonia confirmada por raio-x foi calculada utilizando como numerador o número de crianças com consolidação alveolar. Os casos em que o aparelho de raio-x estava indisponível (manutenção) foram excluídos da análise. Utilizando o percentual de chefes de família com mais de 20 salários mínimos e o percentual de chefes de família com mais de 15 anos de escolaridade, construímos um indicador para classificar os distritos urbanos em uma escala do mais pobre para o mais rico. Os 63 distritos foram ordenados de forma crescente de acordo com o percentual dos chefes de família com mais de 20 salários mínimos e classificados, sendo a primeira colocação a de pior condição enquanto a última colocação a de melhor condição. Os distritos que apresentaram percentuais iguais foram alocados no mesmo escore. O mesmo procedimento foi realizado para o percentual de chefes de família com 15 ou mais anos de escolaridade. Os pontos atribuídos para cada uma das duas variáveis foram somados por distritos, resultando em um indicador socioeconômico. Utilizando o indicador construído, quatro quartis foram obtidos em que o primeiro quartil representou o mais baixo e o quarto, o mais alto estrato socioeconômico. Os quartis foram então classificados de acordo com o nível socioeconômico em: alto, intermediário, baixo e muito baixo. Como denominador para o cálculo da incidência de pneumonia por quartil utilizou-se dados do censo de 2000 uma vez que é a informação mais recente disponível por distrito censitário que pode estimar a população.

Das sete variáveis selecionadas do censo, utilizamos seis para avaliar sua associação com pneumonia. Nesta etapa utilizou-se a escolaridade da mulher como um preditor para pneumonia pelo fato de a mulher ser a cuidadora direta da criança. Cada variável foi examinada em um Modelo Linear Generalizado (MLG) com uma função de *log link*. O número de casos de pneumonia confirmada por raio-X foi utilizado como variável dependente, enquanto o logaritmo da população menor de 3 anos foi utilizado como “*offset*” ou preditor linear, com o objetivo de relacionar cada uma destas variáveis com a pneumonia e verificar a possibilidade de incluí-las em um modelo multivariado. A curva de frequência de casos de pneumonia mostrou um perfil de inclinação positiva, compatível com a distribuição de Poisson. Entretanto, o modelo de Poisson aplicado a um número grande de eventos pode gerar superdispersão, com variância muito mais ampla do que a média (Dobson, 2002; Gagnon *et al.*, 2008). Neste caso é aconselhável utilizar a distribuição negativa binomial. O MLG com padrão de distribuição binomial negativo foi então utilizado neste estudo para estimar o risco de pneumonia ajustado pelas variáveis preditoras separadamente e em um modelo multivariado. Todas as variáveis foram centralizadas para minimizar possível multicolinearidade (Jewell, 2004).

Análise espacial

Todos os casos foram geocodificados manualmente no nível da residência, por meio de um conjunto de mapas digitais fornecido pela Companhia de Processamento de Dados do Município de Goiânia – COMDATA. O mapa digital apresenta quadras, áreas, lotes, ruas e coordenadas cartesianas. Uma camada de mapa foi gerado utilizando o software ArcView[®] v.3.2 (Environmental Systems Research Institute, Inc., Redlands, Estados Unidos). A camada de pontos foi espacialmente unida à camada de distritos, resultando em um arquivo com informações sobre o número de casos, população, área e coordenadas por distrito.

Utilizou-se a estatística espacial de varredura (Kulldorff, 1997; SaTScan[™], 2007), para testar a hipótese nula de que a distribuição espacial de casos de pneumonia confirmadas por raio-X ocorre aleatoriamente no município. A estatística

especial de varredura com base no modelo de Poisson é utilizada para identificar grupos de distritos com altas taxas de pneumonia confirmadas por raio-X. O modelo de Poisson estabelece uma série de janelas com raio elíptico variando de 0 a 50% do total da população em risco, para assegurar que ambos os “clusters” pequenos e grandes sejam encontrados (Kulldorff *et al.*, 2009). A estatística de varredura elíptica oferece melhor estimativa do verdadeiro aglomerado ao invés do modelo circular, especialmente para as áreas alongadas do aglomerado, fornecendo uma definição mais específica para as investigações dos casos dentro do aglomerado mais provável (Kulldorff *et al.*, 2006). A análise utilizou as residências geocodificadas em cada distrito e criou infinitas áreas elípticas sobre a região de estudo. Para cada local e tamanho da janela de digitalização, a razão de verossimilhança e valor de p foram obtidos por simulações de Monte Carlo com 999 repetições. A área com a probabilidade máxima foi identificada como MLC. Ambos, aglomerado mais provável e aglomerados secundários foram registrados junto com seus correspondentes riscos relativos e valores de p (uma cauda). O risco relativo (RR) foi estimado para cada aglomerado, com base na razão entre o número de casos observado pelo número de casos esperado de pneumonia confirmadas por raio-X e casos hospitalizados.

Artigo

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in Brazil

Lícia KAM Thörn¹, Ruth Minamisava², Simone S Nouer³, Luíza H Ribeiro⁴ and Ana Lucia Andrade^{5*}

Abstract

Background: Children in developing country suffer the highest burden of pneumonia. However, few studies have evaluated associations between poverty and pneumonia.

Methods: A prospective population-based study on pneumonia was carried out as part of the Latin America Epidemiological Assessment of Pneumococcus (LEAP study). Chest x-rays were obtained for children one to 35 months old with suspected pneumonia presenting to emergency care centers and hospital emergency rooms in Goiânia, Brazil. Chest radiographs were evaluated according to WHO guidelines. Clustering of radiologically-confirmed pneumonia were evaluated using a Poisson-based spatial scan statistic. Associations between census socioeconomic indicators and pneumonia incidence rates were analyzed using generalized linear models.

Results: From May, 2007 to May, 2009, chest radiographs were obtained from 11 521 children with clinical pneumonia; 3955 episodes were classified as radiologically-confirmed. Incidence rates were significantly higher in very low income areas (4825.2 per 10⁵) compared to high income areas (1637.3 per 10⁵). Spatial analysis identified clustering of confirmed pneumonia in Western (RR 1.78; p = 0.001) and Southeast (RR 1.46; p = 0.001) regions of the city, and clustering of hospitalized pneumonia in the Western region (RR 1.69; p = 0.001). Lower income households and illiteracy were associated with pneumonia incidence.

Conclusions: In infants the risk of developing pneumonia is inversely associated with the head of household income and with the woman educational level. Areas with deprived socioeconomic conditions had higher incidence of pneumonia and should be targeted for high vaccination coverage.

Background

Pneumonia causes substantial morbidity and mortality globally, representing 18% of deaths in children less than five years of age. Almost half of the deaths in 2008 were concentrated in five poor countries in Africa and Asia [1]. Studies have suggested a close association among socioeconomic status, malnutrition and infectious diseases, especially pneumonia, leading to a cycle particularly pernicious for vulnerable children. Evidence exists of the bidirectional causal relationship between pneumonia and poor living conditions, the later frequently encountered in crowding settings, housing with inadequate water and sanitation, where children are repeatedly exposed to viral and bacterial infection [2-4].

For instance, children at day-care centers are at higher risk of getting pneumonia [5].

Prevalence of individual risk factors for bacterial pneumonia, including HIV-infection and severe malnutrition, may contribute to higher pneumonia burden in poorer communities and less developed countries [6]. In regions where *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination has not been introduced, pneumonia cases are mainly due to Hib and *Streptococcus pneumoniae* [7,8]. *S. pneumoniae* is the most common etiology of severe pneumonia and the leading cause of vaccine-preventable death in children less than five years of age [9] and several authors have investigated the relationship between socioeconomic status and invasive pneumococcal disease [10,11].

In developing countries, most children with suspicious of pneumonia are more likely to have a bacterial etiology [12]. By using the World Health Organization (WHO) defined chest radiograph-confirmed pneumonia

* Correspondence: ana@pqp.ufg.br

⁵Department of Community Health, Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



Conclusões

- A incidência de pneumonias confirmadas por raio-x em crianças residentes na cidade de Goiânia é alta comparada com outros estudos e está associada ao nível socioeconômico;
- Alto rendimento está inversamente associado à pneumonia enquanto a baixa escolaridade da mãe das crianças está positivamente associada à pneumonia, mostrando a vinculação entre pneumonia e pobreza;
- A análise espacial apontou áreas prioritárias para intervenções, onde devem ser mantidas altas taxas de cobertura vacinal;
- Em se tratando de uma área sem introdução da vacina pneumocócica na rede pública, este estudo oferece uma linha de base para avaliação do impacto da vacinação contra o pneumococo, iniciada em julho de 2010.

Referências

- ABE, T.; MARTIN, I. B. e ROCHE, L. M. Clusters of census tracts with high proportions of men with distant-stage prostate cancer incidence in New Jersey, 1995 to 1999. *Am J Prev Med*, v.30, n.2 Suppl, Feb, p.S60-66. 2006.
- ALMEIDA, A. S.; MEDRONHO RDE, A. e VALENCIA, L. I. Spatial analysis of dengue and the socioeconomic context of the city of Rio de Janeiro (Southeastern Brazil). *Rev Saude Publica*, v.43, n.4, Aug, p.666-673. 2009.
- ANDRADE, A. L.; SILVA, S. A.; MARTELLI, C. M.; OLIVEIRA, R. M.; MORAIS NETO, O. L.; SIQUEIRA JUNIOR, J. B.; MELO, L. K. e DI FABIO, J. L. Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil. *Cad Saude Publica*, v.20, n.2, Mar-Apr, p.411-421. 2004.
- ANDRADE, A. L. S. S.; OLIVEIRA, R.; VIEIRA, M. A.; MINAMISAVA, R.; PESSOA-JR, V.; BRANDILEONE, M. C. C.; ALFIERI, F.; PAGLIARINI, R.; PRESA, J.; GRAY, S.; MARKOWITZ, J. e RODGERS, G. L. *Active epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease (IPD) and chest radiograph (CXR) confirmed pneumonia (CXR+Pn) in children in Goiânia, Brazil*. 2nd Vaccine Global Congress. Boston MA, USA. December 7-9, 2008, 2008. p.
- ANDRADE, A. L. S. S.; OLIVEIRA, R.; VIEIRA, M. A.; MINAMISAVA, R.; PESSOA-JR, V.; BRANDILEONE, M. C. C.; ALVES, S.; ALFIERI, F.; PAGLIARINI, R.; PRESA, J.; GRAY, S.; ALEXANDER, R.; MARKOWITZ, J.; ISAACMAN, D. e RODGERS, G. L. *Active surveillance of invasive pneumococcal disease (IPD) and chest radiograph-confirmed pneumonia (CXR+Pn) in infants and young children in Goiânia, Brazil*. 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Tel Aviv, Israel. March 14-18, 2010. p.
- ATANAKA-SANTOS, M.; SOUZA-SANTOS, R. e CZERESNIA, D. Spatial analysis for stratification of priority malaria control areas, Mato Grosso State, Brazil. *Cad Saude Publica*, v.23, n.5, May, p.1099-1112. 2007.
- ATKINSON, A. B. On the Measurement of Poverty. *Econometrica*, v.55, n.4, Jul, p.749-764. 1987.
- BAILEY, T. C. e GATRELL, A. C. *Interactive spatial data analysis*: Longman Group Limited, Essex. 1995. 413 p.
- BARCELLOS, C.; LAMMERHIRT, C. B.; DE ALMEIDA, M. A. e DOS SANTOS, E. [Spatial distribution of leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: recovering the ecology of ecological studies]. *Cad Saude Publica*, v.19, n.5, Sep-Oct, p.1283-1292. 2003.
- BARROS, R. P.; HENRIQUES, R. e MENDONÇA, R. *A estabilidade inaceitável: desigualdade e pobreza no Brasil*. IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Rio de Janeiro, p.29. 2001.

- BEREZIN, E. N.; CARDENUTO, M. D.; FERREIRA, L. L.; OTSUKA, M.; GUERRA, M. L. e BRANDILEONE, M. C. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in nasopharyngeal carriage and in invasive pneumococcal disease in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*, v.26, n.7, Jul, p.643-645. 2007.
- BLACK, S. B.; SHINEFIELD, H. R.; LING, S.; HANSEN, J.; FIREMAN, B.; SPRING, D.; NOYES, J.; LEWIS, E.; RAY, P.; LEE, J. e HACKELL, J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, v.21, n.9, Sep, p.810-815. 2002.
- BOELAERT, M.; ARBYN, M. e VAN DER STUYFT, P. Geographical information systems (GIS), gimmick or tool for health district management? *Trop Med Int Health*, v.3, n.3, Mar, p.163-165. 1998.
- BOGAERT, D.; DE GROOT, R. e HERMANS, P. W. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, v.4, n.3, Mar, p.144-154. 2004.
- BRAGA, C.; LUNA, C. F.; MARTELLI, C. M.; DE SOUZA, W. V.; CORDEIRO, M. T.; ALEXANDER, N.; DE ALBUQUERQUE MDE, F.; JUNIOR, J. C. e MARQUES, E. T. Seroprevalence and risk factors for dengue infection in socio-economically distinct areas of Recife, Brazil. *Acta Trop*, v.113, n.3, Mar, p.234-240. 2010.
- BRAVEMAN, P. A.; CUBBIN, C.; EGERTER, S.; CHIDEYA, S.; MARCHI, K. S.; METZLER, M. e POSNER, S. Socioeconomic status in health research: one size does not fit all. *JAMA*, v.294, n.22, Dec 14, p.2879-2888. 2005.
- BROWNSTEIN, J. S.; GREEN, T. C.; CASSIDY, T. A. e BUTLER, S. F. Geographic information systems and pharmacoepidemiology: using spatial cluster detection to monitor local patterns of prescription opioid abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v.19, n.6, Jun, p.627-637. 2010.
- CARVALHO, M. S. e CÂMARA, G. Análise de Eventos Pontuais. *Análise Espacial de Dados Geográficos*. Brasília, DF: EMBRAPA. Acesso em 2010. Disponível em: <<http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/cap2-eventos.pdf>>. 2004.
- CARVALHO, M. S.; CÂMARA, G.; CRUZ, O. G. e CORREA, V. Análise de Dados de Área. *Análise Espacial de Dados Geográficos*. Brasília-DF: EMBRAPA. Acesso em 2010. Disponível em: <<http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/cap5-areas.pdf>>. 2004.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction--eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, v.57, n.6, Feb 15, p.144-148. 2008.

_____. Pneumonia Can Be Prevented – Vaccines Can Help. Atlanta, GA. Acesso em 2010. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/Features/Pneumonia/>>. 2010.

CERBINO NETO, J.; WERNECK, G. L. e COSTA, C. H. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cad Saude Publica*, v.25, n.7, Jul, p.1543-1551. 2009.

CEVEY-MACHEREL, M.; GALETTO-LACOUR, A.; GERVAIX, A.; SIEGRIST, C. A.; BILLE, J.; BESCHER-NINET, B.; KAISER, L.; KRAHENBUHL, J. D. e GEHRI, M. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*, v.168, n.12, Dec, p.1429-1436. 2009.

CHERIAN, T.; MULHOLLAND, E. K.; CARLIN, J. B.; OSTENSEN, H.; AMIN, R.; DE CAMPO, M.; GREENBERG, D.; LAGOS, R.; LUCERO, M.; MADHI, S. A.; O'BRIEN, K. L.; OBARO, S. e STEINHOFF, M. C. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ*, v.83, n.5, May, p.353-359. 2005.

CHISTI, M. J.; TEBRUEGGE, M.; LA VINCENTE, S.; GRAHAM, S. M. e DUKE, T. Pneumonia in severely malnourished children in developing countries - mortality risk, aetiology and validity of WHO clinical signs: a systematic review. *Trop Med Int Health*, v.14, n.10, Oct, p.1173-1189. 2009.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. *CLSI document M100-S18*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI/NCCLS M100-S17 2007.

_____. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. *CLSI document M100-S19*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI/NCCLS M100-S19 2009.

COLEMAN, M.; MABUZA, A. M.; KOK, G.; COETZEE, M. e DURRHEIM, D. N. Using the SaTScan method to detect local malaria clusters for guiding malaria control programmes. *Malar J*, v.8, p.68. 2009.

CORREA ANTONIALLI, S. A.; TORRES, T. G.; PARANHOS FILHO, A. C. e TOLEZANO, J. E. Spatial analysis of American Visceral Leishmaniasis in Mato Grosso do Sul State, Central Brazil. *J Infect*, v.54, n.5, May, p.509-514. 2007.

CRIGHTON, E. J.; ELLIOTT, S. J.; MOINEDDIN, R.; KANAROGLOU, P. e UPSHUR, R. A spatial analysis of the determinants of pneumonia and influenza hospitalizations in Ontario (1992-2001). *Soc Sci Med*, v.64, n.8, Apr, p.1636-1650. 2007.

CUTTS, F. T.; ZAMAN, S. M.; ENWERE, G.; JAFFAR, S.; LEVINE, O. S.; OKOKO, J. B.; OLUWALANA, C.; VAUGHAN, A.; OBARO, S. K.; LEACH, A.;

MCADAM, K. P.; BINEY, E.; SAAKA, M.; ONWUCHEKWA, U.; YALLOP, F.; PIERCE, N. F.; GREENWOOD, B. M. e ADEGBOLA, R. A. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, v.365, n.9465, Mar 26-Apr 1, p.1139-1146. 2005.

DOBSON, A. J. *An introduction to generalized linear models*. Boca Raton FL, USA: Chapman & Hall/CRC. 2002

DRUCK, S.; CARVALHO, M. S.; CÂMARA, G. e MONTEIRO, A. M. V. Análise Espacial de Dados Geográficos. São José dos Campos: EMBRAPA. Acesso em 2010. Disponível em: <<http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/index.html>>. 2004.

ELIAS, J.; HARMSEN, D.; CLAUS, H.; HELLENBRAND, W.; FROSCHE, M. e VOGEL, U. Spatiotemporal analysis of invasive meningococcal disease, Germany. *Emerg Infect Dis*, v.12, n.11, Nov, p.1689-1695. 2006.

FERRERO, F.; NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; CARDOSO, M. R.; CAMARGOS, P.; MARCH, M. F.; BEREZIN, E.; RUVINSKY, R.; SANT'ANNA, C.; FERIS-IGLESIAS, J.; MAGGI, R. e BENGUIGUI, Y. Radiographic findings among children hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol*, v.45, n.10, Oct, p.1009-1013. 2010.

FRANCO, C. M.; ANDRADE, A. L.; ANDRADE, J. G.; ALMEIDA E SILVA, S.; OLIVEIRA, C. R.; PIMENTA, F. C.; LAMARO-CARDOSO, J.; BRANDAO, A. P.; ALMEIDA, S. C.; CALIX, J. J.; NAHM, M. H. e DE CUNTO BRANDILEONE, M. C. Survey of nonsusceptible nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates in children attending day-care centers in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*, v.29, n.1, Jan, p.77-79. 2010.

FUCHS, S. C.; FISCHER, G. B.; BLACK, R. E. e LANATA, C. The burden of pneumonia in children in Latin America. *Paediatr Respir Rev*, v.6, n.2, Jun, p.83-87. 2005.

GAGNON, D. R.; DORON-LAMARCA, S.; BELL, M.; O'FARRELL, T. J. e TAFT, C. T. Poisson regression for modeling count and frequency outcomes in trauma research. *J Trauma Stress*, v.21, n.5, Oct, p.448-454. 2008.

GRIJALVA, C. G.; NUORTI, J. P.; ARBOGAST, P. G.; MARTIN, S. W.; EDWARDS, K. M. e GRIFFIN, M. R. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*, v.369, n.9568, Apr 7, p.1179-1186. 2007.

HAGENAARS, A. J. M. e VANPRAAG, B. M. S. A Synthesis of Poverty Line Definitions. *Review of Income and Wealth*, n.2, p.139-154. 1985.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Estatcart - Sistema de Recuperação de Informações Georreferenciadas 2002.

JEWELL, N. P. *Statistics for epidemiology*. Boca Raton FL, USA: Chapman & Hall/CRC. 2004

JOSEPH SHEEHAN, T.; DECHELLO, L. M.; KULLDORFF, M.; GREGORIO, D. I.; GERSHMAN, S. e MROSZCZYK, M. The geographic distribution of breast cancer incidence in Massachusetts 1988 to 1997, adjusted for covariates. *Int J Health Geogr*, v.3, n.1, Aug 3, p.17. 2004.

KLASSEN, A. C.; CURRIERO, F.; KULLDORFF, M.; ALBERG, A. J.; PLATZ, E. A. e NELOMS, S. T. Missing stage and grade in Maryland prostate cancer surveillance data, 1992-1997. *Am J Prev Med*, v.30, n.2 Suppl, Feb, p.S77-87. 2006.

KLUGMAN, K. P.; MADHI, S. A.; HUEBNER, R. E.; KOHBERGER, R.; MBELLE, N. e PIERCE, N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*, v.349, n.14, Oct 2, p.1341-1348. 2003.

KULLDORFF, M. A spatial scan statistic. *Comm Stat Theor Meth*, v.26, p.1481-1496. 1997.

_____. SaTScan™ *User guide for version 7.0*. Acesso em June, 2010. Disponível em: <www.satscan.org>. 2007.

KULLDORFF, M.; HUANG, L. e KONTY, K. A scan statistic for continuous data based on the normal probability model. *Int J Health Geogr*, v.8, p.58. 2009.

KULLDORFF, M.; HUANG, L.; PICKLE, L. e DUCZMAL, L. An elliptic spatial scan statistic. *Stat Med*, v.25, n.22, Nov 30, p.3929-3943. 2006.

LAGOS, R. M.; MUNOZ, A. E. e LEVINE, M. M. Prevalence of pneumococcal bacteremia among children <36 months of age presenting with moderate fever to pediatric emergency rooms of the Metropolitan Region (Santiago), Chile. *Hum Vaccin*, v.2, n.3, May-Jun, p.129-133. 2006.

LAVAL, C. B.; DE ANDRADE, A. L.; PIMENTA, F. C.; DE ANDRADE, J. G.; DE OLIVEIRA, R. M.; SILVA, S. A.; DE LIMA, E. C.; FABIO, J. L.; CASAGRANDE, S. T. e BRANDILEONE, M. C. Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. *Clin Microbiol Infect*, v.12, n.1, Jan, p.50-55. 2006.

LOPES, H. M.; MACEDO, P. B. R. e MACHADO, A. F. *Indicador de pobreza: aplicação de uma abordagem multidimensional ao caso brasileiro*. UFMG/Cedeplar. Belo Horizonte, p.15. 2003.

LUTFIYYA, M. N.; HENLEY, E.; CHANG, L. F. e REYBURN, S. W. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Am Fam Physician*, v.73, n.3, Feb 1, p.442-450. 2006.

LYNCH, J. P., 3RD e ZHANEL, G. G. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med*, v.16, n.3, May, p.217-225. 2010.

MADHI, S. A.; LEVINE, O. S.; HAJJEH, R.; MANSOOR, O. D. e CHERIAN, T. Vaccines to prevent pneumonia and improve child survival. *Bull World Health Organ*, v.86, n.5, May, p.365-372. 2008a.

MADHI, S. A.; WHITNEY, C. G. e NOHYNEK, H. Lessons learned from clinical trials evaluating pneumococcal conjugate vaccine efficacy against pneumonia and invasive disease. *Vaccine*, v.26 Suppl 2, Jun 16, p.B9-B15. 2008b.

MINAMISAVA, R.; NOUER, S. S.; NETO, O. L.; MELO, L. K. e ANDRADE, A. L. Spatial clusters of violent deaths in a newly urbanized region of Brazil: highlighting the social disparities. *Int J Health Geogr*, v.8, p.66. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações de Saúde. *Epidemiológicas e Morbidade*. Brasília-DF: DATASUS. Acesso em 2010. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>>. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE e FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Série: Capacitação e atualização em geoprocessamento em saúde. In: M. D. Saúde (Ed.). *Sistemas de informações geográficas e análise espacial na Saúde Pública*. Brasília-DF, v.2, 2007. Série: Capacitação e atualização em geoprocessamento em saúde, p.152. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

MITCHELL, A. M. e MITCHELL, T. J. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect*, v.16, n.5, May, p.411-418. 2010.

MOSTASHARI, F.; KULLDORFF, M.; HARTMAN, J. J.; MILLER, J. R. e KULASEKERA, V. Dead bird clusters as an early warning system for West Nile virus activity. *Emerg Infect Dis*, v.9, n.6, Jun, p.641-646. 2003.

MOYSÉS, A. *A produção de territórios segregados na Região Noroeste de Goiânia: uma leitura sócio-política*. II Encontro "Democracia, Igualdade e Qualidade de Vida. O desafio para as cidades do século XXI". Belém-PA, 2001. 19 p.

MUKAI ADE, O.; ALVES KDE, S. e NASCIMENTO, L. F. Spatial analysis of hospitalizations for pneumonia in the Vale do Paraíba region of Brazil. *J Bras Pneumol*, v.35, n.8, Aug, p.753-758. 2009.

NAIR, H.; NOKES, D. J.; GESSNER, B. D.; DHERANI, M.; MADHI, S. A.; SINGLETON, R. J.; O'BRIEN, K. L.; ROCA, A.; WRIGHT, P. F.; BRUCE, N.; CHANDRAN, A.; THEODORATOU, E.; SUTANTO, A.; SEDYANINGSIH, E. R.;

- NGAMA, M.; MUNYWOKI, P. K.; KARTASASMITA, C.; SIMOES, E. A.; RUDAN, I.; WEBER, M. W. e CAMPBELL, H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, v.375, n.9725, May 1, p.1545-1555. 2010.
- NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; RIBEIRO, C. T.; CARDOSO, M. R.; BARRAL, A.; ARAUJO-NETO, C. A.; OLIVEIRA, J. R.; SOBRAL, L. S.; VIRIATO, D.; SOUZA, A. L.; SAUKKORIIPI, A.; PALDANIUS, M.; VAINIONPAA, R.; LEINONEN, M. e RUUSKANEN, O. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J*, v.27, n.10, Oct, p.939-941. 2008.
- O'BRIEN, K. L.; WOLFSON, L. J.; WATT, J. P.; HENKLE, E.; DELORIA-KNOLL, M.; MCCALL, N.; LEE, E.; MULHOLLAND, K.; LEVINE, O. S. e CHERIAN, T. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*, v.374, n.9693, Sep 12, p.893-902. 2009.
- OBARO, S. K. e MADHI, S. A. Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia: are we winning, refining, or redefining? *Lancet Infect Dis*, v.6, n.3, Mar, p.150-161. 2006.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Informe Regional de SIREVA II: 2008. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud. Acesso em 2010. Disponível em: <http://www.opsecu.org/files/Informe_Regional_SIREVAII_2008.pdf>. 2009.
- PELTON, S. I. e LEIBOVITZ, E. Recent advances in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, v.28, n.10 Suppl, Oct, p.S133-137. 2009.
- PILISHVILI, T.; LEXAU, C.; FARLEY, M. M.; HADLER, J.; HARRISON, L. H.; BENNETT, N. M.; REINGOLD, A.; THOMAS, A.; SCHAFFNER, W.; CRAIG, A. S.; SMITH, P. J.; BEALL, B. W.; WHITNEY, C. G. e MOORE, M. R. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*, v.201, n.1, Jan 1, p.32-41. 2010.
- REID, H.; VALLELY, A.; TALEO, G.; TATEM, A. J.; KELLY, G.; RILEY, I.; HARRIS, I.; HENRI, I.; IAMAHER, S. e CLEMENTS, A. C. Baseline spatial distribution of malaria prior to an elimination programme in Vanuatu. *Malar J*, v.9, p.150. 2010.
- REY, L. C.; WOLF, B.; MOREIRA, J. L.; VERHOEF, J. e FARHAT, C. K. [Nasopharyngeal isolates of *S. pneumoniae* from healthy carriers and children with pneumonia: colonization rates and antimicrobial susceptibility]. *J Pediatr (Rio J)*, v.78, n.2, Mar-Apr, p.105-112. 2002.

RINGEN, S. Direct and Indirect Measures of Poverty. *Journal of Social Policy*, v.17, Jul, p.351-365. 1988.

RUDAN, I.; BOSCHI-PINTO, C.; BILOGLAV, Z.; MULHOLLAND, K. e CAMPBELL, H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*, v.86, n.5, May, p.408-416. 2008.

SANKOH, O. A.; YE, Y.; SAUERBORN, R.; MULLER, O. e BECHER, H. Clustering of childhood mortality in rural Burkina Faso. *Int J Epidemiol*, v.30, n.3, Jun, p.485-492. 2001.

SANTOS, S. M.; CHOR, D. e WERNECK, G. L. Demarcation of local neighborhoods to study relations between contextual factors and health. *Int J Health Geogr*, v.9, p.34. 2010.

SATSCAN™. Software for the spatial and space-time scan statistics. Silver Spring MA, USA: Harvard Medical School, Boston and Information Management Services Inc. 2007.

SEN, A. Poverty - Ordinal Approach to Measurement. *Econometrica*, v.44, n.2, p.219-231. 1976.

SINGH, V. The burden of pneumonia in children: an Asian perspective. *Paediatr Respir Rev*, v.6, n.2, Jun, p.88-93. 2005.

SIQUEIRA JUNIOR, J. B. *Vigilância do dengue: aplicação de diagramas de controle e análise espacial no município de Goiânia-Goiás*. Medicina Tropical, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2001. 53 p.

SOUZA, W. V.; BARCELLOS, C. C.; BRITO, A. M.; CARVALHO, M. S.; CRUZ, O. G.; ALBUQUERQUE, M. F.; ALVES, K. R. e LAPA, T. M. [Empirical bayesian model applied to the spatial analysis of leprosy occurrence]. *Rev Saude Publica*, v.35, n.5, Oct, p.474-480. 2001.

SOUZA, W. V.; CARVALHO, M. S.; ALBUQUERQUE MDE, F.; BARCELLOS, C. C. e XIMENES, R. A. Tuberculosis in intra-urban settings: a Bayesian approach. *Trop Med Int Health*, v.12, n.3, Mar, p.323-330. 2007.

TAKAHASHI, K.; KULLDORFF, M.; TANGO, T. e YIH, K. A flexibly shaped space-time scan statistic for disease outbreak detection and monitoring. *Int J Health Geogr*, v.7, p.14. 2008.

THÖRN, L. K. A. M.; MINAMISAVA, R.; RIBEIRO, L. H.; NOUER, S. S.; GRAY, S. L. e ANDRADE, A. L. *Assessing the connection between pneumonia and poverty: two-year surveillance from LEAP-Study, Brazil*. 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Tel Aviv, Israel. March 14-18, 2010, 2010. p.

UNICEF e WHO. Pneumonia, the forgotten killer of children. Geneva. Acesso em 2010. Disponível em:
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9280640489_eng.pdf>. 2006.

_____. Levels & trends in child mortality. *Report 2010 - Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation*. Geneva. Acesso em 2010. Disponível em:
<http://www.unicef.gr/pdfs/UNICEF_Levels_and_Trends_in_Child_mortality.pdf>. 2010.

VICTORA, C. G.; KIRKWOOD, B. R.; ASHWORTH, A.; BLACK, R. E.; ROGERS, S.; SAZAWAL, S.; CAMPBELL, H. e GOVE, S. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: improving nutrition. *Am J Clin Nutr*, v.70, n.3, Sep, p.309-320. 1999.

WARDEN, C. R. Comparison of Poisson and Bernoulli spatial cluster analyses of pediatric injuries in a fire district. *Int J Health Geogr*, v.7, p.51. 2008.

WILLIAMS, B. G.; GOUWS, E.; BOSCHI-PINTO, C.; BRYCE, J. e DYE, C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis*, v.2, n.1, Jan, p.25-32. 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. *Pneumonia Vaccine Trials Investigator's Group*. Geneva: World Health Organization. WHO/V&B/01.35 2001.

_____. Pneumonia. Acesso em 2010. Disponível em:
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>>. 2009.