



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Mayara Daher Pacheco

**Evolução das taxas de hospitalização e mortalidade por doença pneumocócica invasiva em municípios da Região Sudeste do Brasil, no período de 2005 a 2015.**

Rio de Janeiro

2018

Mayara Daher Pacheco

**Evolução das taxas de hospitalização e mortalidade por doença pneumocócica invasiva em municípios da Região Sudeste do Brasil, no período de 2005 a 2015.**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

P116 Pacheco, Mayara Daher

Evolução das taxas de hospitalização e mortalidade por doença pneumocócica invasiva em municípios da Região Sudeste do Brasil, no período de 2005 a 2015 / Mayara Daher Pacheco . – 2018.  
52 f.

Orientadora: Guilherme Loureiro Werneck

Dissertação (mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Infecções pneumocócicas – Teses. 2. Vacinas pneumocócicas – Teses. 3. Hospitalização – Teses. 4. Mortalidade – Teses. 5. Sistema de registros – Teses. I. Pacheco, Guilherme Loureiro. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616.24-002.5

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Mayara Daher Pacheco

**Evolução das taxas de hospitalização e mortalidade por doença pneumocócica invasiva em municípios da Região Sudeste do Brasil, no período de 2005 a 2015.**

Dissertação de mestrado apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 31 de maio de 2018.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Instituto de Medicina Social - UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. José Ueleres Braga

Instituto de Medicina Social - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Washington Leite Junger

Instituto de Medicina Social - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho

Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2018

## **DEDICATÓRIA**

À minha família, aos colegas de profissão e formação, ao companheiro Gabriel Espinosa, aos amigos do Instituto de Medicina Social.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar e sempre, ao universo/divindade/Criador/Deus/Oxalá, enfim, à essa força espiritual de diferentes nomes, e das mais diversas crenças, que me acompanha e me mostra de alguma forma, todos os dias, que não tenho motivos para desacreditar em mim ou desistir dos meus sonhos, apesar de tudo. À minha família, e em particular aos meus pais Helena e Carlos (além de pais, meus grandes amigos) que torcem por mim todos os dias e que, além de me apoiarem, compreendem minhas ausências (inúmeras nos últimos dois anos) e me dão tamanho amor incondicional que me acolhe e me completa. À minha família por escolha, meus amigos e verdadeiros irmãos de alma, que não medem esforços para renovarem minhas energias para que eu siga buscando meus objetivos. Ao grupo de companheiras desses últimos dois anos, colegas de turma do mestrado e que viraram grandes amigas, um grupo de seis grandes mulheres, profissionais e pessoas que compartilharam comigo todos os diversos momentos, as mais variadas experiências e os diferentes sentimentos proporcionados nessa montanha-russa chamada mestrado, essa dissertação não seria possível sem elas me ajudando de forma tão generosa. Em especial, agradeço diretamente a duas dessas mulheres, minha “dupla das doenças infecciosas”, Luciana Mota, e minha “monitora particular de assuntos estatísticos”, Giulianna Vasconcelos que acompanharam mais de perto a construção desse trabalho. Aos meus colegas de trabalho da Gerência de Doenças Imunopreveníveis e de Transmissão Respiratória da Secretaria Estadual de Saúde que me inspiram a buscar sempre novos conhecimentos, me acolhem e me ensinam desde 2013 quando iniciei minha trajetória na vigilância epidemiológica como residente de enfermagem em Saúde Coletiva. Agradeço aos professores do Instituto de Medicina Social e ao meu orientador Guilherme por tudo que aprendi nesse período e que espero levar para vida. Por último e não menos importante, agradeço ao meu maior incentivador, Gabriel Espinosa, meu namorado, amigo, companheiro, parceiro de maratonas de estudos, psicólogo, *personal trainer* e praticamente meu co-orientador, obrigada por acreditar mais em mim e no meu potencial quando nem eu mesma acreditei, por sonhar meus sonhos e batalhar ao meu lado, esse mestrado é seu também!

Se alguém procura a saúde, pergunta-lhe primeiro se está disposto a evitar no futuro as causas da doença; em caso contrário, abstém-te de o ajudar.

***SÓCRATES***

## RESUMO

PACHECO, Mayara Daher. **Evolução das taxas de hospitalização e mortalidade por doença pneumocócica invasiva em municípios da Região Sudeste do Brasil, no período de 2005 a 2015**. 2018. 52 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

O presente estudo avaliou a evolução das taxas de hospitalização e mortalidade por doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças menores de 1 ano, nos municípios da região sudeste do país. Foram descritas as evoluções das taxas no período de 2005 a 2015, pré e pós introdução da vacina no programa nacional de imunização, nos municípios com mais de 100 mil habitantes e analisados os efeitos dos fatores socioeconômicos, acesso aos serviços de saúde, cobertura vacinal e esquema vacinal adotado. Trata-se de um estudo ecológico, no qual utilizou-se o modelo de regressão de *joinpoint* para descrever potenciais modificações nas tendências das taxas ao longo dos anos e o modelo de regressão de Poisson multinível para analisar os efeitos das variáveis independentes sobre as taxas. Tendências decrescentes foram identificadas tanto para as taxas de hospitalização, quanto para mortalidade. A introdução da vacina esteve associada a uma redução de 14% (RT=0,86; intervalo de 95% de confiança: [0,85-0,86]) na taxa de hospitalização e de 6% (RT=0,94 [0,90-0,97]) na mortalidade. No período pós-vacinal, após 2010, os resultados demonstraram que o índice de desenvolvimento humano municipal esteve associado a menores taxas de hospitalização e de mortalidade (RT=0,738 [0,577-0,943] e RT=0,467 [0,386-0,565], respectivamente). Maiores coberturas vacinais estiveram associadas a menores taxas de hospitalização (RT=0,995 [0,992-0,998]) enquanto o acesso a serviços de saúde apresentou relação direta com hospitalização (RT=1,22 [1,118-1,331]). O esquema vacinal com doses aos 3-5-7 meses em comparação ao esquema aos 2-4-6 meses associou-se a maior mortalidade (RT=1,921 [1,62-2,278]), enquanto o acesso aos serviços de saúde implicou em menor mortalidade (RT=0,906 [0,839-0,979]). As taxas de mortalidade não apresentaram padrão de evolução temporal similar às de hospitalização, com queda observada já no período pré-vacinal, o que pode estar relacionado a outros aspectos de ordem socioeconômica. Os resultados destacam a importância e as dificuldades das pesquisas realizadas com dados oriundos dos sistemas de informação de saúde e apontam para a necessidade da continuidade de estudos que busquem a compreensão do fenômeno por meio de diferentes abordagens, contribuindo para o aperfeiçoamento dos serviços de vigilância e para a consolidação das políticas públicas em saúde.

Palavras-chave: Doença pneumocócica invasiva. Vacina pneumocócica. Hospitalização. Mortalidade. Fatores associados.



## ABSTRACT

PACHECO, Mayara Daher. **Evolution of hospitalization and mortality rates due to invasive pneumococcal disease in municipalities in the Southeast Region of Brazil, from 2005 to 2015.** 2018. 52f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

The present study evaluated the evolution of hospitalization and mortality rates due to invasive pneumococcal disease (IPD) in children under one year of age in the municipalities of the southeastern region of the country. The evolution of rates between 2005 and 2015, before and after vaccination in the national immunization program, was described in municipalities with more than 100 thousand inhabitants and were analyzed the effects of socioeconomic factors, access to health services, vaccination coverage and vaccination schedule adopted. It is an ecological study in which the joinpoint regression model was used to describe potential changes in rate trends over years and the Poisson multilevel regression model to analyze the effects of the independent variables on rates. The decreasing trends were identified for both hospitalization and mortality rates. The introduction of the vaccine was associated with a reduction of 14% (RR = 0.86, 95% confidence interval: [0.85-0.86]) in the hospitalization rate and 6% (RR = 0.94 [0.90-0.97]) in mortality. In the post-vaccination period, after 2010, the results showed that municipal human development index was associated with lower rates of hospitalization and mortality (RR = 0.738 [0.577-0.943] and RR = 0.467 [0.386-0.565], respectively). Higher vaccine coverage was associated with lower hospitalization rates (RR = 0.995 [0.992-0.998]), while access to health services was directly related to hospitalization (RR = 1.22 [1.118-1.331]). The vaccination schedule with doses at 3-5-7 months compared to the schedule at 2-4-6 months was associated with higher mortality (RR = 1.921 [1.62-2.278]), while access to health services was associated with lower mortality (RR = 0.906 [0.839-0.979]). The Mortality rates did not show a time evolution pattern similar to those of hospitalization, with a decrease observed in the pre-vaccination period, which can be related to other socioeconomic aspects. The results highlight the importance and the difficulties to investigate data from the currently available health information systems and point out to the need for continuity of studies that seek to understand the phenomenon through different approaches, contributing to the improvement of surveillance services and for the consolidation of public health policies.

Keywords: Invasive pneumococcal disease. Pneumococcal vaccine. Hospitalization. Mortality. Associated factors.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição das hospitalizações por doença pneumocócica no setor público, por síndrome clínica e faixa etária. Brasil, 2004-2006. ....	16
Figura 2 – Número de casos de doença pneumocócica invasiva, por ano, de acordo com sorotipo e faixa etária. Brasil, 2008-2013. ....	17
Figura 3 – Coberturas vacinais com a terceira dose, por ano: Vacina pneumocócica-10v, 2010 a 2015, Rio de Janeiro. ....	18
Figura 4 – Modelo Teórico-operacional.....	24
Figura 5 – Taxa de hospitalização (a) e mortalidade (b) por doença pneumocócica invasiva (por mil habitantes), em menores de 1 ano, por ano. Municípios da região Sudeste, 2005 a 2015.....	31
Figura 6 – Taxa de hospitalização por doença pneumocócica invasiva (por mil habitantes), em menores de 1 ano, por ano. Municípios da região Sudeste, por UF, 2005 a 2015.	32
Figura 7 – Taxa de mortalidade por doença pneumocócica invasiva (por mil habitantes), em menores de 1 ano, por ano. Municípios da região Sudeste, por UF, 2005 a 2015.	33
Figura 8 – Homogeneidade da cobertura vacinal (D3), por ano e UF. Municípios da região Sudeste, 2010 a 2015.....	34
Figura 9 – Razão de taxas para hospitalização e mortalidade por doenças intestinais.....	51

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos municípios com mais de 100mil habitantes e população total e menor de 1 ano, por UF, em 2010. ....	22
Tabela 2 - Estimativas de tendência temporal da taxa de hospitalização (por mil) por doença pneumocócica invasiva, em menores de 1 ano, segundo APC. Região Sudeste e UF, 2005 a 2015 .....	30
Tabela 3- Estimativas de tendência temporal da taxa de mortalidade (por mil) por doença pneumocócica invasiva, em menores de 1 ano, segundo APC. Região Sudeste e UF, 2005 a 2015 .....	30
Tabela 4 - Razão de taxas para hospitalização por doença pneumocócica invasiva, em menores de 1 ano. Municípios da região Sudeste, 2010 a 2015. ....	35
Tabela 5 - Razão de taxas para mortalidade por doença pneumocócica invasiva, em menores de 1 ano. Municípios da região Sudeste, 2010 a 2015.....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	<i>Annual Percent Change</i>
CID	Código Internacional de Doenças
CV	Cobertura vacinal
D3	Dose 3
DP	Doença pneumocócica
DPI	Doença pneumocócica invasiva
EUA	Estados Unidos da América
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IDHM	Índice de desenvolvimento humano municipal
IDSUS	Índice de desenvolvimento do SUS
MP	Meningite pneumocócica
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
Pneumo 10	Vacina Pneumocócica 10 valente
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RR	Risco relativo
RT	Razão de taxas
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIPNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
SF	Saúde da Família
SUS	Sistema Único de Saúde
TMI	Taxa de mortalidade infantil
UF	Unidade Federativa
WHO	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$+$	Soma
$/$	Divisão
$=$	Igualdade
$\times$	Multiplicação
$\geq$	Igual ou maior que
$>$	Maior que
$<$	Menor que
$\leq$	Igual ou menor que

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>1 OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>2 MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Desenho de estudo .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Fonte de dados .....</b>	<b>23</b>
<b>2.3 Modelo Teórico-operacional .....</b>	<b>23</b>
<b>2.4 Variáveis .....</b>	<b>25</b>
<b>2.4.1 Dependentes: .....</b>	<b>25</b>
<b>2.4.2 Independentes: .....</b>	<b>26</b>
<b>2.5 Análise de dados .....</b>	<b>28</b>
<b>2.6 Aspectos Éticos .....</b>	<b>29</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>37</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO – Modelo de regressão para doenças intestinais.....</b>	<b>51</b>

## INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma bactéria gram-positiva com mais de 90 sorotipos imunologicamente distintos responsáveis por causar a doença pneumocócica invasiva (DPI), que inclui manifestações como meningite, pneumonia bacteriana, bacteremia e septicemia, e a doença pneumocócica não invasiva, que compreende manifestações como sinusite, otite média aguda, conjuntivite e bronquite (BRASIL, 2014b). O pneumococo coloniza a nasofaringe humana e é transmitido principalmente por via respiratória por meio de gotículas, sendo os lactentes e crianças jovens considerados os principais reservatórios desse agente, apresentando prevalências pontuais da bactéria na nasofaringe variando de 27% a 85% em países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente (WHO, 2012). Segundo Domingues (2014), a prevalência da colonização da nasofaringe pelo pneumococo pode variar conforme as características geográficas e condições socioeconômicas da população. Além disso, a intensidade dos contatos interpessoais, frequente nas creches, escolas e ambiente familiar também se mostra fator importante na cadeia de transmissão do patógeno (DOMINGUES, 2014).

As infecções por pneumococo afetam crianças do mundo todo, chegando a causar aproximadamente 800 mil mortes, anualmente, em menores de cinco anos de idade (GRANDO *et al.*, 2015). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2008, a estimativa global de mortes causadas pelo pneumococo era de 476 mil, dentre as 8,8 milhões de mortes em crianças menores de 5 anos de idade (WHO, 2012). As maiores taxas de incidência e mortalidade por DPI foram observadas em países da Ásia e África. Nos países em desenvolvimento, a letalidade da DPI em crianças pode variar de 20%, nos casos de septicemia pneumocócica, até 50%, nos casos de meningite pneumocócica (GOETGHEBUER *et al.*, 2000; O'BRIEN *et al.*, 2009).

O tratamento para os casos de infecções pelo pneumococo consiste na administração de antibióticos, como as penicilinas, por exemplo. Entretanto, a alta e crescente prevalência de isolados de *S. pneumoniae* multirresistentes é apontada como um importante problema em diversos países. De fato, estudos têm demonstrado que, de acordo com a população e região geográfica, alguns sorotipos representam 80% dos isolados pneumocócicos invasivos resistentes aos antibióticos amplamente utilizados (ALMAZROU *et al.*, 2016). Em 2010, foram identificados no Brasil 54% de isolados invasivos resistentes à penicilina, na faixa

etária de menores de 1 ano (OPAS, 2010). Tais achados fortalecem a importância da vacinação como principal forma de prevenção contra o pneumococo.

As vacinas conjugadas contra o pneumococo começaram a ser licenciadas em 2000, nos EUA, especificamente a vacina pneumocócica 7-valente. Apesar do impacto na incidência da doença pneumocócica, com o passar do tempo, mudanças nas prevalências dos sorotipos e a necessidade de incluir sorotipos prevalentes em outros territórios como Europa e Ásia, fizeram com que fossem licenciadas, alguns anos depois, a vacina pneumocócica 10-valente, na Europa, e a 13-valente, nos EUA (WESTERINK; SCHROEDER; NAHM, 2012). A vacina pneumocócica conjugada 10-valente (pneumo 10) promove a imunização ativa de bebês e crianças de 6 semanas a menores de 5 anos de idade contra DPI, pneumonia e otite média aguda causadas por *S. pneumoniae* (sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) (BRASIL, 2014a). Em 2009, os sorotipos presentes na vacina 10-valente representavam uma cobertura de 84,5% dos sorotipos identificados em crianças menores de 5 anos, no Brasil (MANTESE *et al.*, 2009).

A série de imunização recomendada pelos laboratórios produtores para garantia de proteção ideal consiste em 4 doses (série primária de 3 doses + 1 doses de reforço). A administração da série primária deve ser iniciada tão cedo quanto possível, a partir de 6 semanas de idade. A dose de reforço deve ser ofertada com intervalo mínimo de 6 meses após a última dose do esquema primário, preferencialmente entre 11 e 15 meses de idade. Um cronograma alternativo consiste em 2 doses primárias com 2 meses de intervalo, a partir dos 2 meses de idade, seguidas por um reforço pelo menos 6 meses após a segunda dose (WHO, 2012). A estimativa da eficácia da vacina contra DPI, para os sorotipos presentes na vacina pneumocócica 10-valente, é de 93%, com o esquema de 3 doses + 1 dose de reforço, segundo dados da OMS. Entretanto, o esquema alternativo de 2 doses + 1 dose de reforço, utilizado em programas nacionais de imunização de alguns países, como Canadá e Inglaterra, tem demonstrado efetividade comparável na redução de doenças pneumocócicas em crianças (MILLER *et al.*, 2011a; WALSH, DE *et al.*, 2008; WHO, 2012).

De acordo com a OMS, antes do uso generalizado de vacinas contra pneumococo, especificamente da pneumocócica 7-valente conjugada, a incidência anual média de DPI em crianças menores de 2 anos de idade era de 44,4 casos/100 mil habitantes, em países da Europa, e 167 casos/100 mil habitantes, nos Estados Unidos. Já no continente Africano, a incidência em menores de 2 anos variou de 60 casos/100 mil habitantes, na África do Sul, chegando até 797 casos/ 100 mil habitantes, no Moçambique. Entretanto, após a introdução da vacina pneumocócica nos programas nacionais de imunização, foi possível observar uma



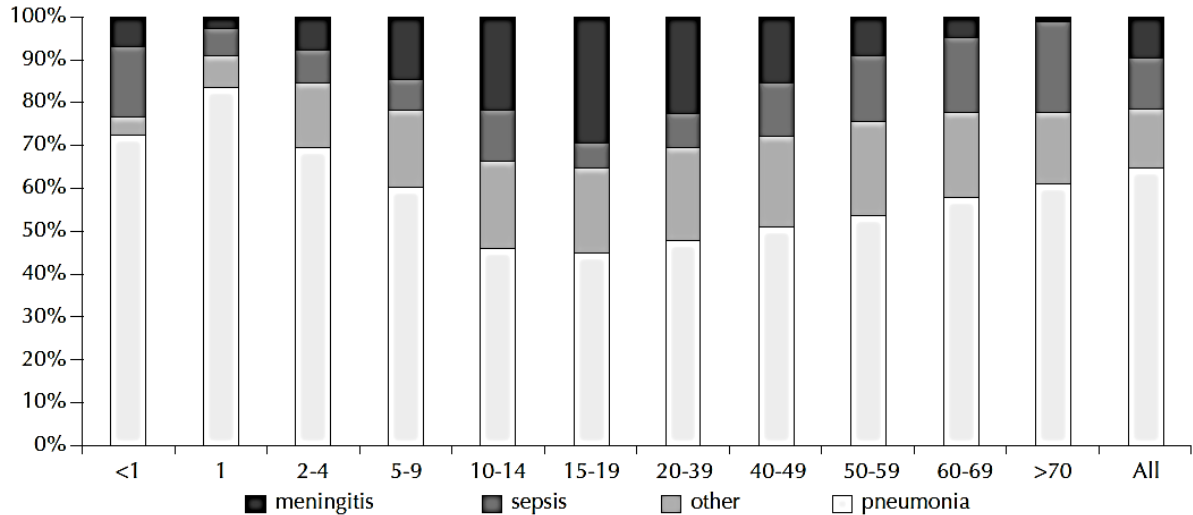
redução de até 80% das DPI por sorotipos resistentes aos antibióticos, em países desenvolvidos, e redução de 67% naqueles em desenvolvimento (WHO, 2006).

A ocorrência de doenças causadas pelo pneumococo também é associada a outros fatores relacionados a aspectos socioeconômicos e de acesso aos serviços de saúde. Questões ligadas ao status socioeconômico, como condições de moradia precárias, por exemplo, são apontadas como fatores de risco para transmissão do pneumococo. Crianças que vivem sob condições de pobreza e fome são mais susceptíveis às pneumonias, por exemplo, e em geral, o acesso prejudicado aos serviços de saúde faz com que as famílias menos privilegiadas demorem a receber atendimento adequado, resultando em danos às suas condições de saúde e aumento do risco de hospitalização por pneumonia (LIMA, E. J. Da F. *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2016).

Considerada uma importante causa de morbimortalidade no mundo, acometendo principalmente crianças, e constituída uma das prioridades da Saúde Pública, a infecção pelo *S. pneumoniae* exigiu a adoção de medidas para seu controle, por parte do Ministério da Saúde do Brasil (MS). Desde 1975, a meningite, por todas as etiologias, é considerada um agravo pertencente à Lista Nacional de Agravos de Notificação Compulsória e desde a década de 1990, a DPI é alvo de ações de prevenção por meio da imunização de grupos populacionais especialmente suscetíveis (em 1992 com a vacina pneumocócica 23-valente e em 2001 com a vacina pneumocócica conjugada 7-valente). Em 2010, a vacinação foi estendida a todas as crianças menores de 1 ano de idade com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (BRASIL, 2014b; GRANDO *et al.*, 2015).

No Brasil, as hospitalizações por doença pneumocócica (DP) chegaram a 34.217 no período de 2004 a 2006, período pré-vacinal, correspondendo a 0,1% do total de hospitalizações do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo 47,1% dos casos em crianças menores de 5 anos de idade. Como é possível observar na Figura 1, dentre as síndromes clínicas, a pneumonia foi responsável por maior parte das internações por DP em crianças (64,8%), seguido de doenças por *S. pneumoniae* (13,7%), sepse (12,3%) e meningites (9,3%). As maiores taxas de letalidade foram observadas para sepse pneumocócica (39,8%), seguida de meningite pneumocócica (11,9%) e pneumonia pneumocócica (3,0%) (NOVAES; SARTORI, A. M. C.; SOÁREZ, 2011).

**Figura 1 – Distribuição das hospitalizações por doença pneumocócica no setor público, por síndrome clínica e faixa etária. Brasil, 2004-2006.**

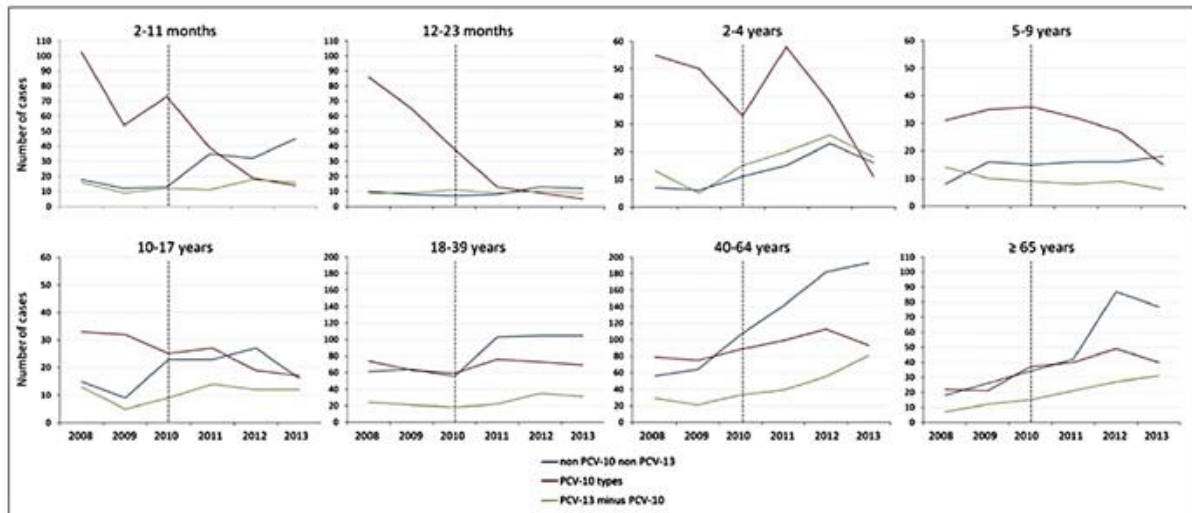


Source: The Brazilian National Health System Hospital Database (SIH-SUS)

Fonte: Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004 - 2006 (NOVAES; SARTORI, A. M. C.; SOÁREZ, 2011).

Em estudo sobre o impacto da vacinação contra o *S. pneumoniae* em crianças menores de 2 anos, no Brasil, no período de 2007 a 2012, Grando e colaboradores (2015) observaram uma redução de 50% e 69% nas taxas de incidência e mortalidade por meningite pneumocócica, respectivamente (GRANDO *et al.*, 2015). O maior impacto foi descrito na faixa etária de 6 a 11 meses de idade. Em sua análise de série temporal, sobre o impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente, Andrade e colaboradores (2016) verificaram que houve um declínio de 41,3% na incidência da DPI causados pelos 10 sorotipos presentes na vacina (Figura 2) (ANDRADE, A. L. *et al.*, 2016).

**Figura 2 – Número de casos de doença pneumocócica invasiva, por ano, de acordo com sorotipo e faixa etária. Brasil, 2008-2013.**



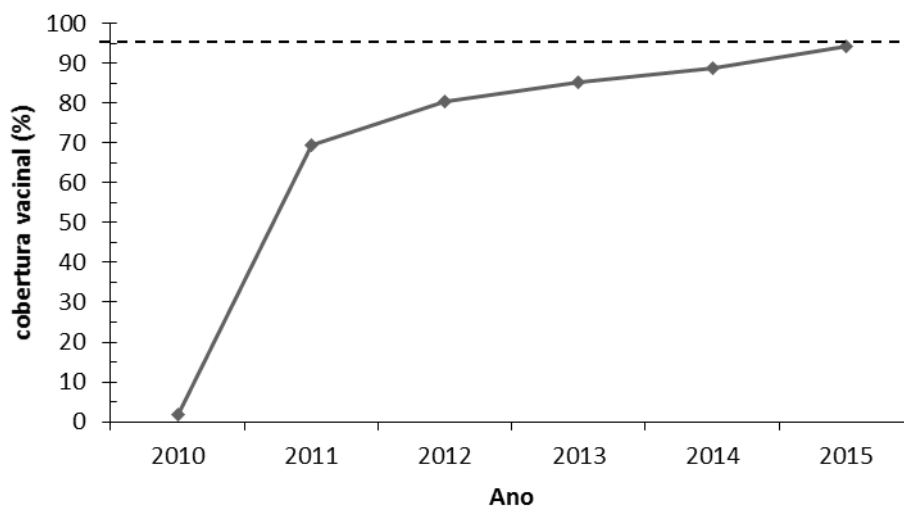
Fonte: Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: A time-series analysis (ANDRADE, A. L. *et al.*, 2016).

Em 2006, a OMS considerava prioridade a inclusão da vacinação contra o pneumococo nos Programas Nacionais de Imunização (PNI), sobretudo nos países onde a mortalidade em crianças menores de 5 anos de idade era superior a 50/1000 nascidos vivos ou onde morriam anualmente mais de 50.000 crianças (WHO, 2006). Seguindo as recomendações da OMS, o PNI do Brasil incluiu no Calendário Nacional de Vacinação da Criança a imunização contra o pneumococo. O esquema vacinal adotado inicialmente foi o de 3 doses (série primária) da vacina pneumocócica 10v em crianças menores de 1 ano, aos 2-4-6 meses de idade, e uma dose de reforço entre 12-15 meses de idade (BRASIL, 2010).

Durante o período de introdução da vacina no Calendário Nacional de Vacinação, alguns estados adotaram esquemas vacinais diferenciados quanto à idade, daquele recomendado pelo PNI. Foram os casos do Distrito Federal, Ceará, Rio de Janeiro e São Paulo (GRANDO *et al.*, 2015). O estado do Rio de Janeiro, desde 2010, adotou o esquema vacinal de 3 doses primárias aos 3-5-7 meses de idade e desde então vem apresentando coberturas vacinais (para terceira dose – D3) abaixo da meta de 95%, considerada adequada pelo PNI (Figura 3). Não foram encontrados registros a respeito da justificativa para tal decisão por estes estados. Todavia, diversas questões podem ter sido consideradas na época. Uma delas, por exemplo, o receio de que o início de uma vacinação simultânea no mesmo grupo muscular, no caso o músculo vasto lateral da coxa, com diferentes vacinas (Tetravalente, Hepatite B e Pneumocócica), poderia gerar resistência à nova recomendação por parte dos

pais e/ou responsáveis e dos próprios profissionais de saúde, levando a um prejuízo na adesão e conseqüentemente na cobertura vacinal. Nesse sentido, a opção por realizar a vacinação com um esquema vacinal alternativo, junto com a vacina meningocócica tipo C, também introduzida na mesma época, aos 3, 5 e 7 meses de idade e não aos 2, 4 e 6 meses, resolveria essa questão.

**Figura 3 – Coberturas vacinais com a terceira dose, por ano: Vacina pneumocócica-10v, 2010 a 2015, Rio de Janeiro.**



Fonte: Programa Nacional de Imunização (2017).

A despeito da rápida expansão da vacinação contra o pneumococo com vacinas conjugadas, diferentes esquemas vacinais são adotados pelos programas de imunização de diversos países. Conklin e colaboradores (2014), em revisão de literatura sobre o efeito dos diferentes esquemas vacinais (2+0; 2+1; 3+0 e 3+1) da vacina pneumocócica conjugada na DPI em crianças, concluíram que a utilização da dose de reforço após o esquema de dose primário promove maior efeito na redução da doença. Em ensaios clínicos, a eficácia vacinal chega a ser 15% maior com a dose de reforço, quando comparado ao esquema sem esta dose. A redução de casos de DPI por sorotipos vacinais chegou a 100% em lugares com esquemas de doses que contemplavam a dose de reforço no segundo ano de vida (CONKLIN *et al.*, 2014). Quando comparados estudos sobre a imunogenicidade obtida por meio dos diferentes esquemas vacinais, Knoll e colaboradores (2014) demonstram em revisão sistemática que uma dose dada no segundo ano de vida, como dose de reforço (2+1; 3+1), promove maior

resposta imunológica do que um esquema que não considera esta dose (2+0; 3+0) (KNOLL *et al.*, 2014).

No que se refere ao esquema primário, a concentração de anticorpos é menor no intervalo entre a última dose do esquema primário de 2 doses e a dose de reforço, quando comprado ao de 3 doses (KNOLL *et al.*, 2014). O efeito dos diferentes esquemas (2+1; 3+0 e 3+1), em países da América do Norte, Europa e Austrália, na redução do número de casos de pneumonias em crianças não apresentou diferença significativa em sua magnitude (LOO *et al.*, 2014). No que se refere a redução da colonização nasofaríngea de crianças pelos sorotipos vacinais, Dutra e colaboradores (2014) identificaram que para todos os esquemas vacinais, de 2 ou 3 doses primárias, com ou sem dose de reforço, há importante redução no número de casos. Entretanto, os esquemas de 3 doses primárias e 2+1 doses parecem resultar em maior redução quando comprados aos esquemas de apenas 2 doses primárias e 2+0, respectivamente (FLEMING-DUTRA *et al.*, 2014)

A decisão sobre a introdução de uma vacina no calendário de imunização considera, entre outras coisas, o tempo e o número de doses necessários para prevenir, da melhor forma, o agravo na população. O cenário epidemiológico da doença e os dados de eficácia e efetividade dos diferentes esquemas são geralmente considerados na escolha de um esquema vacinal. Questões de ordem prática como esquemas vacinais já existentes de outras vacinas e os indicadores de desempenho do programa de imunização também devem ser consideradas. Em países em desenvolvimento, por exemplo, as taxas de incidência e mortalidade pela DPI atingem seus maiores valores no primeiro ano de vida, favorecendo a adoção de esquemas vacinais que sejam iniciados o mais precocemente possível (WHITNEY; GOLDBLATT; O'BRIEN, 2014)

Segundo Whitney, Goldblatt e O'Brien (2014), de maneira geral, os esquemas de 3 (2+1) ou 4 (3+1) doses tendem a ter bons resultados, com poucas diferenças, principalmente quando fazem parte de programas nacionais de imunização consolidados, com altos índices de coberturas vacinais e com efeitos indiretos, como a imunidade de rebanho, fortalecendo a proteção oferecida diretamente pelo esquema vacinal. Independentemente do esquema vacinal escolhido, considerando as particularidades locais, os autores chamam a atenção para a importância de garantir o alcance de elevadas coberturas vacinais com 3 doses.

Seguindo esta perspectiva, desde 2016, o MS passou a recomendar a adoção do esquema básico de 2 doses, no primeiro ano de vida, mais uma dose de reforço preferencialmente aos 12 meses. Esta decisão foi tomada baseada em estudos que

demonstraram a efetividade semelhante entre os dois esquemas (3+1 e 2+1) e na posição favorável da OMS a respeito da utilização do esquema de 3 doses (2+1) (BRASIL, 2015).

### **Justificativa**

A doença pneumocócica tem sido apontada como uma das doenças imunopreveníveis de maior relevância na mortalidade infantil no mundo. No Brasil, a importância das meningites e pneumonias bacterianas entre as doenças prevalentes da infância, justificaram a introdução da vacina contra o pneumococo no calendário de imunização da criança (DOMINGUES, 2014; O'BRIEN *et al.*, 2009).

A avaliação do impacto da vacina sobre a doença pneumocócica depende, dentre outros fatores, da incidência do agravo da população, sobretudo dos sorotipos circulantes na localidade, da cobertura vacinal atingida e do tempo decorrido após a intervenção (GRANDO *et al.*, 2015). Desde sua introdução no Programa Nacional de Imunização, estudos vêm sendo realizados para avaliação do impacto da vacina pneumocócica 10-valente na redução das infecções por pneumococos. Entretanto, avaliar as diferenças na evolução dos coeficientes de incidência e mortalidade da DPI por unidade federativa, considerando aspectos de ordem socioeconômica e coberturas vacinais, por exemplo, ainda não foi objeto de publicações científicas até o momento.

Mesmo com a efetividade descrita nos estudos epidemiológicos já realizados no Brasil, no que se refere à redução e controle da doença pneumocócica, não há conhecimento sobre os possíveis efeitos nos indicadores de morbidade e mortalidade da DPI de alguns dos fatores, diretos e indiretos, relacionados a vacinação, nos municípios da região sudeste que detêm de mais de 50% dos casos da doença (GRANDO, 2013).

O PNI é um programa reconhecido mundialmente pelos altos índices de cobertura vacinal em crianças e pelo sucesso no controle de diversas doenças infecciosas imunopreveníveis, que refletem na melhoria da situação de saúde do país, ao longo das últimas décadas, sobretudo na população infantil (BARRETO *et al.*, 2011). Além disso, o Brasil foi pioneiro na implantação da vacina pneumocócica conjugada 10-valente no Serviço Público de Saúde. Dessa forma, estudos que contribuam para a avaliação do desempenho desta intervenção são de grande importância para subsidiar não somente as ações de vigilância em saúde, especificamente àquelas voltadas ao controle das doenças pneumocócicas no território nacional, mas também fortalecer as políticas públicas de saúde do país.

## 1 OBJETIVOS

Avaliar a evolução das taxas hospitalização e mortalidade por DPI, em crianças menores de 1 ano de idade, nos municípios da região sudeste do país. De forma específica, o presente estudo buscou atender aos seguintes objetivos:

- Descrever a evolução das taxas de hospitalização e mortalidade por DPI em menores de 1 ano, no período de 2005 a 2015 (pré e pós-vacinal), nos municípios com mais de 100 mil habitantes dos estados do Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo;
- Analisar o efeito dos fatores socioeconômicos, de acesso aos serviços de saúde, cobertura vacinal e tipo de esquema vacinal, nas taxas de hospitalização e mortalidade por DPI, em crianças menores de 1 ano, no período de 2010 a 2015 (pós-vacinal), nestes municípios;

## 2 MÉTODOS

### 2.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo ecológico misto. Nos estudos ecológicos as unidades de observação são populações ou grupos de pessoas, e não indivíduos (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011). Um estudo de delineamento ecológico pode ser classificado conforme método de agrupamento (por lugar, por tempo ou por lugar e tempo). Um estudo é classificado como misto se os grupos do estudo forem identificados por lugar e tempo (MORGENSTERN, 2011). Como unidade de análise, foram selecionados os municípios com mais de 100 mil habitantes da região sudeste do país, de acordo com o censo demográfico realizado em 2010, pelo IBGE, optando dessa forma, por trabalhar com municípios similares em relação ao porte populacional, e que garantam a ocorrência dos eventos de interesse.

A população do estudo compreende os indivíduos menores de 1 ano de idade. Apesar dos efeitos da vacinação no primeiro ano de vida serem mais evidentes no segundo ano de vida, os dados de hospitalização e óbitos não são disponibilizados por faixa etária detalhada. Nesse sentido, optou-se por utilizar a população menor de 1 ano. Na tabela 1, são apresentados os estados da região sudeste e seus respectivos quantitativos de municípios e da população total e menor de 1 ano destes. O recorte temporal analisado é referente ao período de 2005 a 2015, abrangendo dessa forma o período pré e pós-introdução da vacina contra o pneumococo no Calendário Nacional de Vacinação.

**Tabela 1 – Distribuição dos municípios com mais de 100mil habitantes e população total e menor de 1 ano, por UF, em 2010.**

UF	Municípios com mais de 100mil habitantes	População Total (% da pop. da UF)*	População menor de 1 ano (% da pop. Total)**
Espírito Santo	9	2.155.350 (61,6%)	30.550 (1,4%)
Minas Gerais	29	8.505.892 (43,4%)	106.674 (1,3%)
Rio de Janeiro	26	13.976.979 (87,4%)	169.592 (1,2%)
São Paulo	75	30.812.549 (74,7%)	399.335 (1,3%)

Legenda: \*percentual da população total dos municípios com mais de 100 mil habitantes em relação a população da UF; \*\*percentual da população menor de 1 ano dos municípios com mais de 100 mil habitantes em relação a população total desses municípios.

Fonte: o Autor (2018).



## 2.2 Fonte de dados

Foram utilizadas as seguintes fonte de dados:

- Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI) – para acesso aos dados de vacinação, como doses aplicadas e coberturas vacinais, por local, ano e faixa etária de interesse ([www2.datasus.gov.br](http://www2.datasus.gov.br));
- Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) – para acesso ao número de óbitos por CID-10 (Código Internacional de Doenças) específico, local de residência, ano e faixa etária ([www2.datasus.gov.br](http://www2.datasus.gov.br));
- Sistema de Informações Hospitalares (SIH) – para acesso ao número de internações por lista de morbidade CID-10, local de residência e ano e faixa etária ([www2.datasus.gov.br](http://www2.datasus.gov.br));
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) – para acesso aos dados demográficos, por município e ano ([www2.datasus.gov.br](http://www2.datasus.gov.br)).
- Índice de Desenvolvimento do SUS (IDSUS) – para acesso aos indicadores de acesso, por município ([www.idsus.saude.gov.br](http://www.idsus.saude.gov.br)).
- Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil – para acesso ao Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), por município ([www.atlasbrasil.org.br](http://www.atlasbrasil.org.br)).

## 2.3 Modelo Teórico-operacional

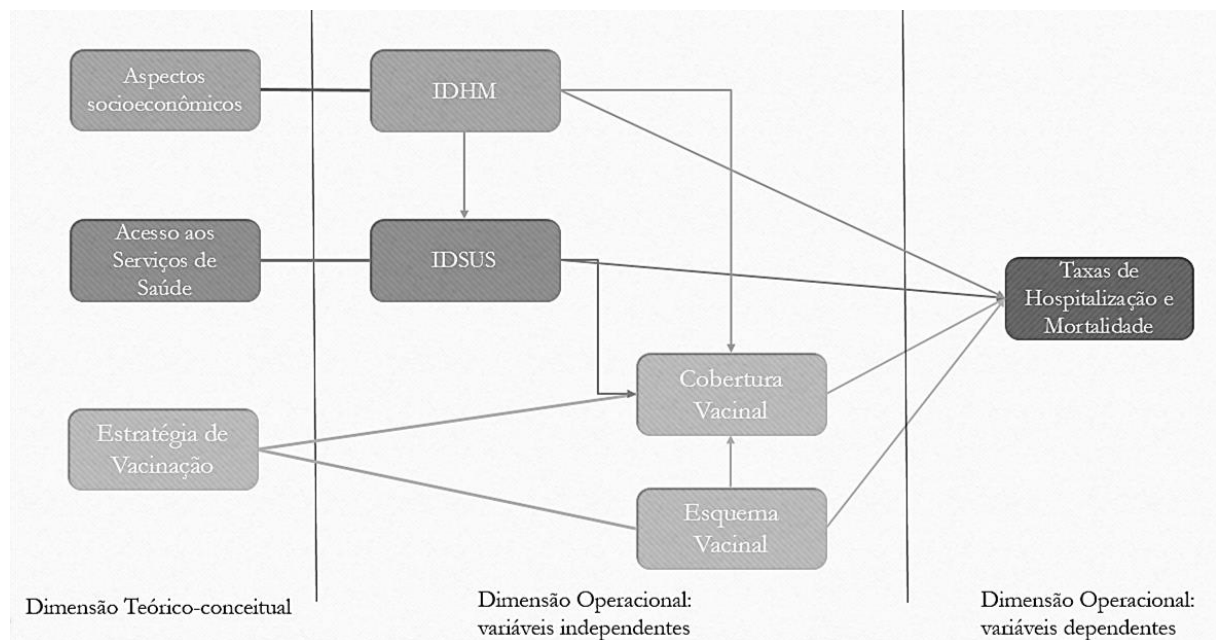
A construção de um modelo teórico é parte dos requisitos para validade conceitual de um estudo epidemiológico, “um modelo teórico é o primeiro recorte da realidade e tem o objetivo de representar o que se pretende dela extrair” (REICHENHEIM; MORAES, 1998, p.133). No que se refere à validade operacional, é necessária a construção de um modelo composto pelas variáveis pertinentes (de desfecho, exposição, confusão e modificadoras de efeito) para ser testado empiricamente (REICHENHEIM; MORAES, 1998).

Dessa forma, foi proposto o Modelo Teórico-operacional como ilustrado na figura 4. As variáveis de desfecho (dependentes) representadas pelas taxas de hospitalização e de mortalidade, sendo modificadas pelas variáveis independentes: cobertura vacinal e esquema

vacinal (exposição), esta, por sua vez, também gerando efeito sobre a cobertura vacinal. Outras variáveis que também modificam o desfecho, e são consideradas no modelo, são os aspectos socioeconômicos e o acesso aos serviços de saúde, que se relacionam também com a variável de exposição e são entendidas como potenciais confundidoras.

Apesar de variáveis relacionadas às características individuais, como perfil imunológico, por exemplo, também terem importância na relação com a exposição e o desfecho, estas não foram consideradas no modelo proposto tendo em vista a característica do estudo, baseado em dados secundários, agregados no nível municipal.

**Figura 4 – Modelo Teórico-operacional**



Fonte: o Autor (2018).

## 2.4 Variáveis

### 2.4.1 Dependentes:

- Taxa de mortalidade por DPI – calculada a partir do número de óbitos por CID relacionados à DPI em crianças menores de 1 ano de idade, dividido pela população menor de 1 ano de idade, por município, no período de 2005 a 2015, registrados no SIM;
- Taxa de hospitalização por DPI – calculada a partir do número de internações hospitalares por CID relacionados à DPI em crianças menores de 1 ano de idade, dividido pela população menor de 1 ano de idade, por município, no período de 2005 a 2015, registrados no SIH;

As taxas de mortalidade e de hospitalização por DPI, em crianças menores de 1 ano, por município e ano, variáveis de interesse do modelo de regressão, foram calculadas como apresentado abaixo (Equação 1 e 2):

$$\text{Taxa de mortalidade} = \frac{\text{Número de óbitos, por DPI, em indivíduos menores de 1 ano, no município } i, \text{ no ano } j}{\text{População menor de 1 ano, do município } i, \text{ no ano } j}; e$$

Equação 1

$$\text{Taxa de hospitalização} = \frac{\text{Número de internações, por DPI, em indivíduos menores de 1 ano, no município } i, \text{ no ano } j}{\text{População menor de 1 ano, do município } i, \text{ no ano } j};$$

Equação 2

Na tentativa de elevar a sensibilidade para detecção da DPI nos bancos de dados do SIM e SIH, e baseado nos estudos já realizados acerca da temática, foram utilizados os seguintes CID: A40 – Septicemia estreptocócica; A41 – Outras septicemias; B95 - *S. pneumoniae* como causa de doenças; G00 - meningite bacteriana; G01 – meningite em doenças bacterianas, G03 – meningite não especificada; J13 - pneumonia por *S.pneumoniae*; J15 – pneumonia bacteriana; J17 – pneumonia em doenças bacterianas; J18 – pneumonia não especificada (CLOTHIER *et al.*, 2008; NOVAES; SARTORI, A. M. C.; SOÁREZ, 2011).

#### 2.4.2 Independentes:

- Tipo de esquema vacinal – esquema vacinal recomendado pelo MS, aos 2-4-6 meses de idade; e esquema vacinal alternativo, aos 3-5-7 meses de idade;
- Cobertura vacinal com três doses (D3) – calculada a partir do número de terceiras doses do esquema vacinal registrado em crianças menores de 1 ano;
- Acesso aos serviços de saúde – estimativa de acesso da população aos serviços de saúde a partir do indicador de acesso obtido de atenção hospitalar de média complexidade do IDSUS;
- Situação socioeconômica – estimada a partir da utilização do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM).

Para obtenção das variáveis independentes do modelo de regressão, os dados obtidos foram calculados e categorizados, como demonstrados a seguir:

##### i. Tipo de esquema vacinal:

Esquema vacinal 3-5-7 meses – categorizado como = 1

Esquema vacinal 2-4-6 meses – categorizado como = 0

Dessa forma, os municípios dos estados de São Paulo e Rio de Janeiro foram classificados como tipo de esquema vacinal = 1, já aqueles que pertenciam aos estados de Minas Gerais e Espírito Santo foram classificados como tipo de esquema vacinal = 0.

##### ii. Coberturas vacinais (CV):

O cálculo da Cobertura vacinal (Equação 3), quando realizado a partir da dose que completa o esquema primário, é considerado um indicador que estima a proporção da população-alvo vacinada e supostamente protegida para determinada doença (BRASIL, 2014a).

Equação 3

$$CV = \frac{\text{Número de terceiras doses aplicadas (D3), em menores de 1 ano, no município } i, \text{ no ano } j}{\text{População menor de 1 ano, do município } i, \text{ no ano } j} \times 100;$$

As coberturas vacinais foram avaliadas de forma contínua para análise no modelo de regressão multinível.

iii. Acesso aos Serviços de Saúde:

Para estimar a variável de acesso aos serviços de saúde, foi utilizado o Índice de Desempenho do SUS (IDSUS). O IDSUS é um conjunto de indicadores simples e compostos, que buscam fazer uma aferição contextualizada do desempenho do Sistema de Único de Saúde (SUS) quanto ao cumprimento de seus princípios e diretrizes. Um dos indicadores de acesso obtido na atenção hospitalar de média complexidade é o Indicador nº 7 – “Razão de internações clínico-cirúrgicas de média complexidade e população residente”.

Equação 4

$$Ind. n^{\circ}7 = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de internações de média complexidade, não psiquiátricas, não obstétricas, no município } i, \text{ no ano } j}{\text{População residente, do município } i, \text{ no ano } j} \times 100;$$

O parâmetro definido para este indicador é de 6,3 internações por 100 habitantes. Municípios que atingem resultado maior ou igual ao parâmetro, recebem a nota 10 neste indicador para construção do índice municipal.

iv. Situação socioeconômica:

Para estimar a variável socioeconômica foi utilizado o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é utilizado como uma medida do grau de desenvolvimento humano de um país e reúne três dos requisitos mais importantes para tal: a oportunidade de se levar uma vida longa e saudável (saúde), de ter acesso ao conhecimento (educação) e de poder desfrutar de um padrão de vida digno (renda). O IDH possui valores que variam de 0 a 1 e quanto mais próximo de 1, maior o desenvolvimento humano de uma unidade federativa, município, região metropolitana ou país (IPEA, 2013).

## 2.5 Análise de dados

Considerando a variabilidade nas taxas de mortalidade e hospitalização obtidas na série temporal, foi utilizado o modelo de regressão *Joinpoint* (ponto de inflexão) para descrever potenciais modificações nas tendências das taxas ao longo do período. Este modelo utiliza um algoritmo que testa se uma linha multissegmentada se ajusta melhor aos dados do que uma linha com menos ou nenhum segmento; permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número possível de pontos de inflexão (KIM *et al.*, 2000; LIMA, M. Da S. *et al.*, 2016).

Cada ponto de inflexão indica uma mudança estatisticamente significativa na inclinação da reta. Dessa forma, a partir do cálculo da mudança percentual anual (*annual percent change* - APC) das taxas é possível verificar a tendência de cada curva. Os valores de APC podem variar de menos infinito até mais infinito, sendo os números negativos representando tendência decrescente, os positivos representando tendência crescente e o valor zero a ausência de tendência (KIM *et al.*, 2000; LIMA, M. da S. *et al.*, 2016). A escolha do modelo final, sem ou com pontos de inflexão, é feita usando uma sequência de testes de permutação. Cada um dos testes de permutação realiza um teste da hipótese nula ( $H_0$ : número de pontos de junção =  $k_a$ ) contra a hipótese alternativa ( $H_a$ : número de pontos de junção =  $k_b$ , onde  $k_a < k_b$ ) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2017).

No intuito de analisar o efeito das variáveis independentes no padrão de evolução temporal das taxas, foi utilizado o modelo de regressão de Poisson multinível para dados longitudinais. Quando a variável de interesse é uma contagem, a distribuição de Poisson é uma das mais frequentemente utilizadas para a análise dos dados. Em dados provenientes de estudos longitudinais, com interesse em avaliar a mudança na variável resposta ao longo do tempo, a suposição de independência entre as observações, comum no modelo de regressão tradicional para variáveis discretas, não é adequada. Portanto, os modelos multiníveis se mostram adequados para lidar com a análise de dados de contagem longitudinais (TRINDADE, 2014). Para o modelo multinível são considerados dois níveis hierárquicos, sendo o nível 1 o número de ocorrências (óbitos e internação), no ano, por município; e o nível 2 os municípios.

No que se refere a utilização das variáveis independentes nos modelos de regressão, para a decisão de utilizar as variáveis ano e cobertura vacinal de forma contínua, e não categorizadas, foi avaliado o pressuposto de linearidade de cada uma com o logaritmo das

taxas de hospitalização e mortalidade. Ainda em relação a variável cobertura vacinal, após análise univariada optou-se por dividir os valores da variável por 10, para que uma unidade da mesma fosse equivalente a um aumento (ou diminuição) de 10%, e não 1%, tornando mais simples a interpretação dos resultados. Assim como para variável IDHM, optando-se por multiplicar os valores por 10, para que a unidade da mesma fosse descrita em números inteiros (uma unidade representando um incremento de um décimo no IDHM).

A análise estatística foi realizada utilizando os programas Stata Statistical Software: Release 12 (STATA CORP LP, 2011) e *Joinpoint* versão 4.5.0.1 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2017). Considerando as características das variáveis de interesse, foram utilizadas como medidas de associação as razões de taxas (RT) de mortalidade e hospitalizações e definidos como critérios de significância estatística o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) não incluindo o valor nulo (RT=1), e p-valor menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## 2.6 Aspectos Éticos

Em se tratando de um estudo que utiliza bases de dados secundários, agregados por municípios, estados e/ou região, sem manejo de dados e informações em nível individual e consequentemente sem a possibilidade de identificação de indivíduos, não houve necessidade de submeter este estudo à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa, em consonância com a Resolução nº 466 de 2012.

### 3 RESULTADOS

Na Região Sudeste, a taxa de hospitalização apresentou tendência crescente de 2005 até 2010 (Tabela 2), passando de 34,7 hospitalizações/mil habitantes, em 2005, para 46,9 hospitalizações/mil habitantes, em 2010 (Figura 5a). A partir deste ano (introdução da vacina pneumocócica-10v no calendário de imunização infantil) até o final do período, as taxas mantiveram tendência decrescente (Tabela 2), chegando a 30,5 hospitalizações em 2015 (Figura 5a). Essa redução representou uma diminuição na taxa de hospitalização de 35%, a partir de 2010, e de 12% para todo o período. No que se refere a taxa de mortalidade, a Região Sudeste apresentou tendência decrescente de 2005 a 2013 (Tabela 3), quando passou de 0,88 óbitos/mil habitantes, no primeiro ano, para 0,77 óbitos/mil habitantes, em 2013, representando uma diminuição de 12,5% na taxa. Apesar de não demonstrar um APC significativamente diferente de zero no segundo período (2013-2015), a redução no número de óbitos se manteve nos dois últimos anos, chegando a 0,53 óbitos/mil habitantes em 2015 (Figura 5b), refletindo uma queda de 39,8% na taxa de mortalidade para todo o período.

**Tabela 3 - Estimativas de tendência temporal da taxa de hospitalização (por mil) por doença pneumocócica invasiva, em menores de 1 ano, segundo APC. Região Sudeste e UF, 2005 a 2015**

	tendência 1		tendência 2	
	período	APC	período	APC
SUDESTE	2005-2010	<b>6,1*</b>	2010-2015	<b>-8,5*</b>
ES	2005-2015	<b>-3,87*</b>	-	-
MG	2005-2010	-1,2	2010-2015	<b>-9,82*</b>
RJ	2005-2009	<b>11,33*</b>	2009-2015	<b>-10,3*</b>
SP	2005-2011	<b>6,83*</b>	2011-2015	<b>-9,43*</b>

APC (IC=95%)

\*APC significativamente diferente de zero (tendência nula) com  $\alpha=0,05$ .

**Tabela 2- Estimativas de tendência temporal da taxa de mortalidade (por mil) por doença pneumocócica invasiva, em menores de 1 ano, segundo APC. Região Sudeste e UF, 2005 a 2015**

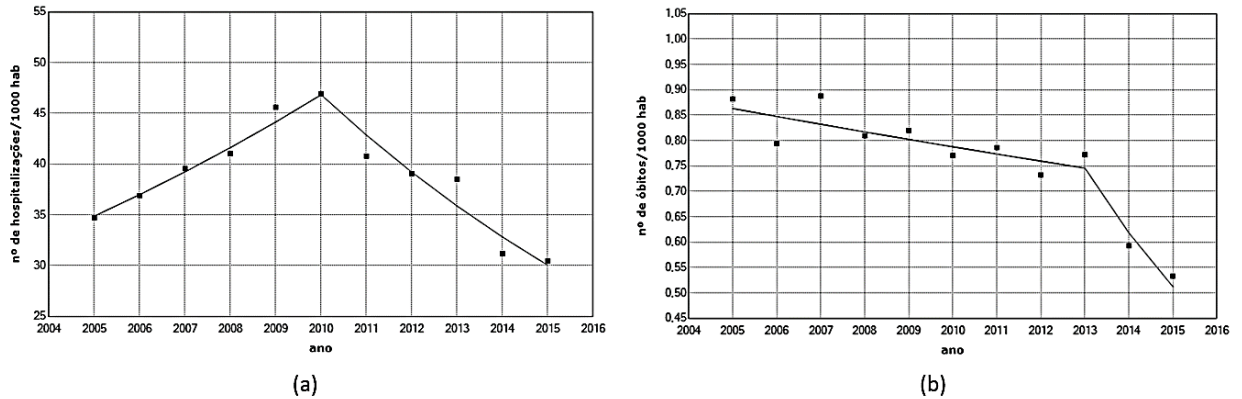
	tendência 1		tendência 2	
	período	APC	período	APC
SUDESTE	2005-2013	<b>-1,8*</b>	2013-2015	<b>-17,1</b>
ES	2005-2015	-1,36	-	-
MG	2005-2015	<b>-5,76*</b>	-	-
RJ	2005-2015	-0,72	-	-
SP	2005-2013	<b>-2,75*</b>	2013-2015	<b>-19,53</b>

APC (IC=95%)

\*APC significativamente diferente de zero (tendência nula) com  $\alpha=0,05$ .

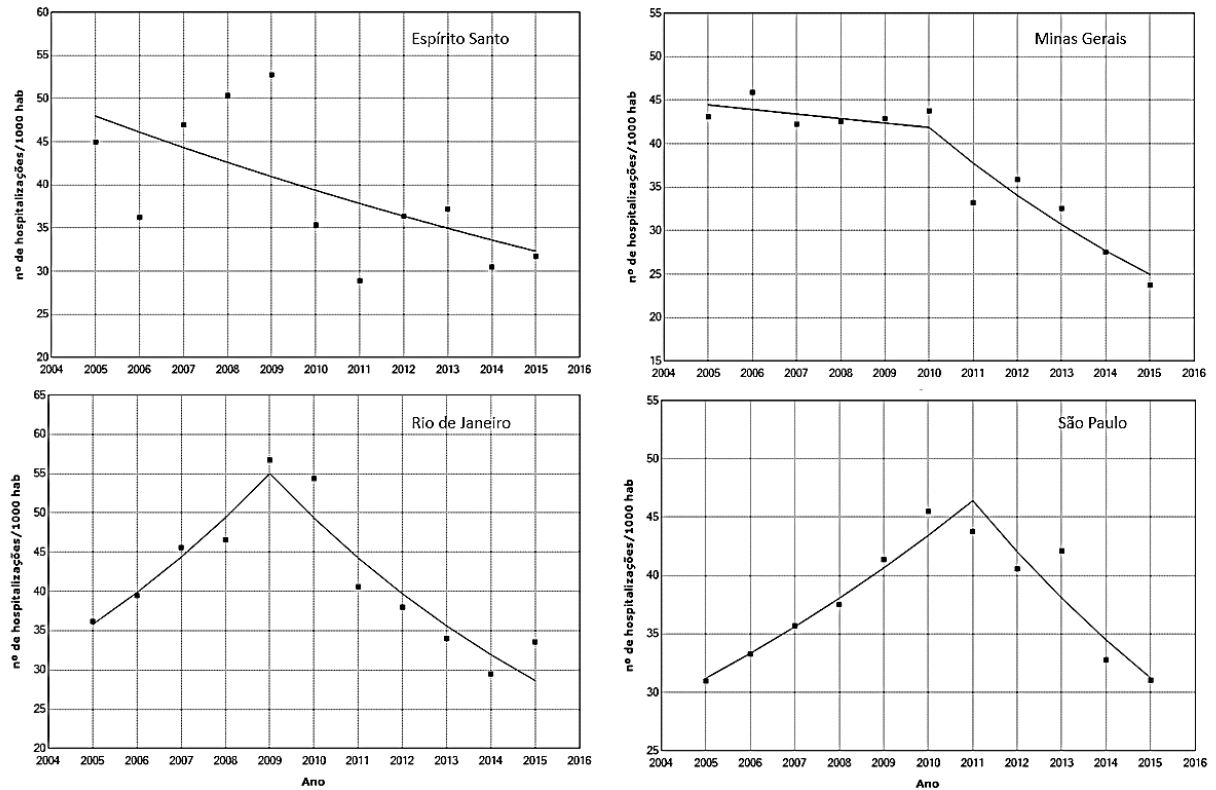


**Figura 5 – Taxa de hospitalização (a) e mortalidade (b) por doença pneumocócica invasiva (por mil habitantes), em menores de 1 ano, por ano. Municípios da região Sudeste, 2005 a 2015.**



Ao analisar a evolução das taxas de hospitalização, por Unidade Federativa (Figura 6), é possível verificar que, para os municípios do Espírito Santo e Minas Gerais, houve redução no número de hospitalizações em todo o período (2005-2015). No Espírito Santo, a taxa de hospitalização que era de 44,8, em 2005, passou a 31,7 hospitalizações/mil habitantes, em 2015, uma redução de 29,2%. A tendência se mostrou decrescente de 2005 a 2015 (Tabela 2). Já em Minas Gerais, apesar da queda na taxa de 43,1, em 2005, para 23,7 hospitalizações/mil habitantes, em 2015, a tendência foi decrescente apenas a partir de 2010 (Tabela 2), quando a taxa chegou a 43,8 hospitalizações/mil habitantes. Essa queda a partir de 2010 representou uma redução de 45,9% no número de hospitalizações.

**Figura 6 – Taxa de hospitalização por doença pneumocócica invasiva (por mil habitantes), em menores de 1 ano, por ano. Municípios da região Sudeste, por UF, 2005 a 2015.**

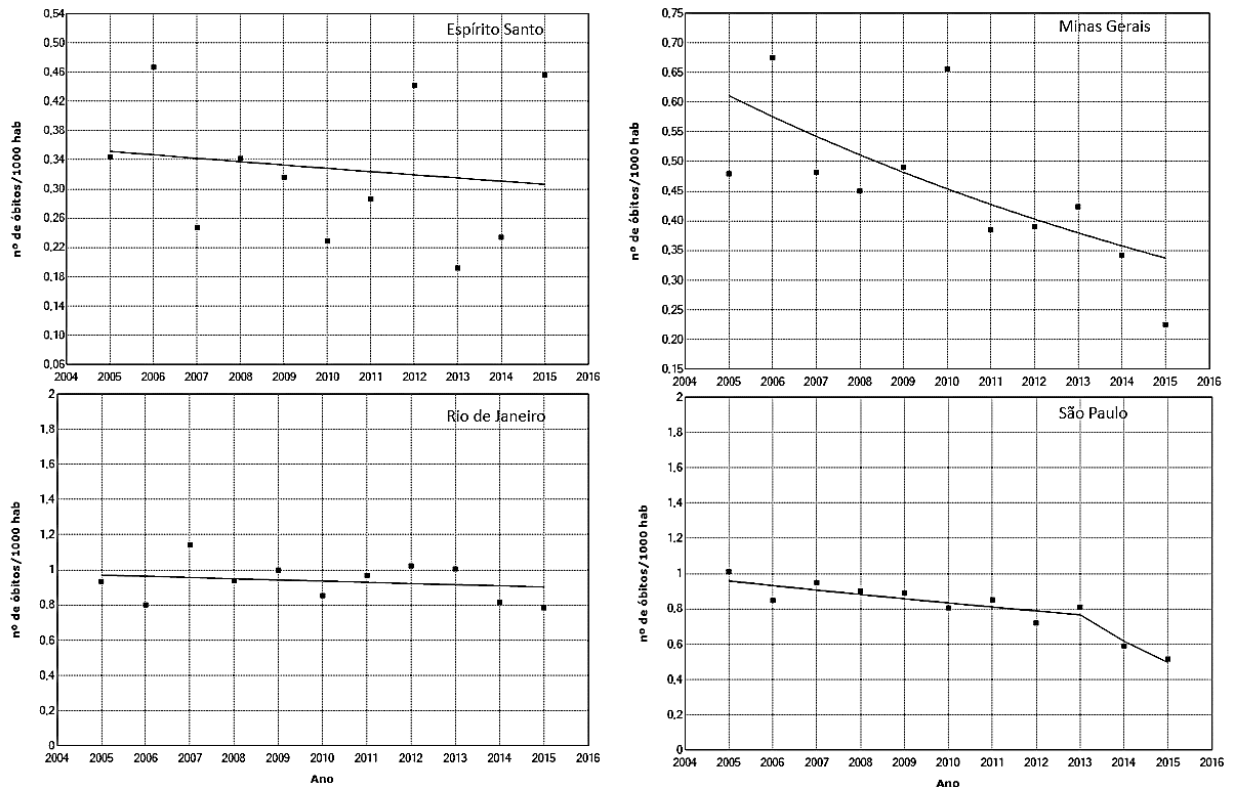


Nos municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, as taxas de hospitalização obtiveram tendências crescentes de 2005 a 2009 e de 2005 a 2011, respectivamente, com posterior mudança nas tendências (Tabela 2). No estado do Rio de Janeiro, a taxa atingiu seu maior valor em 2009, chegando a 56,7 hospitalizações/mil habitantes. A partir deste ano, passou a apresentar tendência decrescente, finalizando o período com 33,6 hospitalizações/mil habitantes, em 2015 (Figura 6). Em São Paulo, a tendência crescente do primeiro período, levou a taxa de hospitalização ao valor de 43,8 hospitalizações/mil habitantes, em 2011, quando passou a decrescer, chegando a 31,1 internações/mil habitantes, em 2015 (Figura 6). As tendências decrescentes nas taxas de hospitalização destas UF representaram uma redução de 40,7%, para o Rio de Janeiro, e de 29%, para São Paulo.

Quando analisadas as taxas de mortalidade por Unidade Federativa (Figura 7), apenas Minas Gerais e São Paulo demonstraram tendências decrescentes (Tabela 3). O primeiro apresentou queda em todo o período, passando de 0,48 óbitos/mil habitantes, em 2005, para 0,23 óbitos/mil habitantes, em 2015 (Figura 7), uma redução de 52,1%. Já São Paulo, obteve tendência decrescente de 2005 a 2013 (Tabela 3), quando a taxa passou de 1 para 0,8 óbitos/mil habitantes, respectivamente, representado queda de 20% neste período. Nos estados

do Espírito Santo e Rio de Janeiro, não houve mudança estatisticamente significativa nas tendências das taxas de mortalidade (Tabela 3).

**Figura 7 – Taxa de mortalidade por doença pneumocócica invasiva (por mil habitantes), em menores de 1 ano, por ano. Municípios da região Sudeste, por UF, 2005 a 2015.**

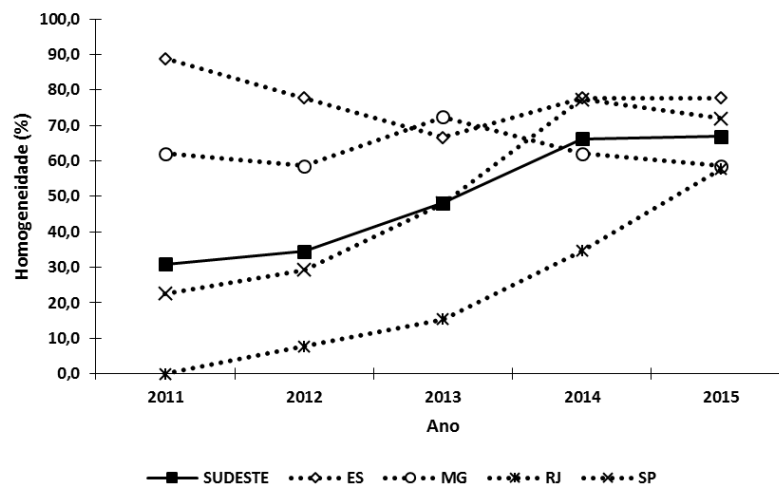


Para estimar o efeito da introdução da vacina no período, foi testado o modelo de regressão com a variável de interação vacina-ano, ajustado pelas demais variáveis de interesse. A introdução da vacina representou redução de 14%, apresentada pela Razão de Taxas [intervalo de confiança], (RT=0,86 [0,85-0,86]) no número de hospitalizações por DPI, no ano, e de 6% no número de óbitos (RT=0,94 [0,90-0,97]), em menores de 1 ano de idade.

A homogeneidade das coberturas vacinais, que é um importante indicador de desempenho das ações de imunização, foi calculada para a terceira dose da série primária de 3 doses para a Região Sudeste e para os municípios, de acordo com a Unidade Federativa, e por ano (Figura 9). Este indicador estima a proporção de municípios com coberturas vacinais adequadas e, em geral, é utilizado no âmbito dos estados e do País, para subsidiar a tomada de decisão por parte dos gestores, nas diferentes esferas de governo. O valor mínimo considerando adequado pelo MS é de 70% de homogeneidade. Na Região Sudeste, os índices

seguiram com aumento ao longo do período, passando de 30,9% em 2011 para 66,9% em 2015, ainda sim sem alcançar o percentual mínimo considerado adequado. Quando avaliados os valores obtidos para os municípios de acordo com a UF, foi possível observar que os municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, que adotaram o esquema vacinal 3-5-7 meses, alcançaram índices inferiores aos obtidos pelo Espírito Santo e Minas Gerais, com esquema vacinal 2-4-6 meses, no período de 2011 a 2013. Apesar de índices menores neste período, os municípios do Rio de Janeiro e São Paulo apresentaram aumento gradativo no desempenho da homogeneidade, ao longo do período, reduzindo a diferença entre os grupos e chegando a valores aproximados em 2015. Em 2010, nenhum município alcançou a meta mínima de 95% de cobertura vacinal, dessa forma, não foi possível calcular a homogeneidade dentro dos grupos, neste ano.

**Figura 8 – Homogeneidade da cobertura vacinal (D3), por ano e UF. Municípios da região Sudeste, 2010 a 2015.**



Nas tabelas 4 e 5 são demonstrados os resultados dos modelos de regressão para as taxas de hospitalização e mortalidade por DPI com os valores das razões de taxas brutas e ajustadas e seus respectivos intervalos de 95% de confiança, bem como o p-valor de cada parâmetro, no modelo uni e multivariado. A cobertura vacinal (RT=0,995 [0,992-0,998]), ano (RT=0,922 [0,918-0,926]) e IDHM (RT=0,738 [0,577-0,944]) estiveram associados à redução do número de hospitalizações (Tabela 4), por DPI, em ambas as análises (bruta e ajustada). Para cada aumento de 10% na cobertura vacinal, observou-se redução de 0,5% na taxa de hospitalização. A evolução temporal e o aumento no IDHM também estão associados a menores taxas de hospitalização por DPI, a redução é de 7,8% a cada ano e 26,2% para cada unidade acrescida no IDHM. O acesso aos serviços de saúde esteve associado ao aumento na

taxa de hospitalização (RT=1,22 [1,118-1,331]), sendo 22% maior para cada incremento de uma unidade no indicador. O tipo de esquema vacinal (RT=1,188 [0,978-1,442]) não apresentou associação com as mudanças nas taxas de hospitalização, por DPI, em menores de 1 ano.

**Tabela 4 - Razão de taxas para hospitalização por doença pneumocócica invasiva, em menores de 1 ano. Municípios da região Sudeste, 2010 a 2015.**

Hospitalização Variáveis	Análise Bruta			Análise Ajustada		
	RT <sup>1</sup>	IC <sup>2</sup>	p-valor <sup>3</sup>	RT	IC	p-valor
Cobertura Vacinal (D3)	0,955	(0,953-0,957)	<0,001	0,995	(0,992-0,998)	<0,001
Esquema Vacinal	1,045	(0,851-1,284)	0,671	1,188	(0,978-1,442)	0,082
Ano	0,917	(0,915-0,920)	<0,001	0,922	(0,919-0,926)	<0,001
IDHM	0,724	(0,559-0,936)	0,014	0,738	(0,577-0,943)	0,015
Acesso	1,216	(1,114-1,327)	<0,001	1,220	(1,118-1,331)	<0,001

<sup>1</sup>Razão de Taxas; <sup>2</sup>Intervalo de Confiança de 95%; <sup>3</sup>p-valor<0,05

**Tabela 5 - Razão de taxas para mortalidade por doença pneumocócica invasiva, em menores de 1 ano. Municípios da região Sudeste, 2010 a 2015.**

Mortalidade Variáveis	Análise Bruta			Análise Ajustada		
	RT <sup>1</sup>	IC <sup>2</sup>	p-valor <sup>3</sup>	RT	IC	p-valor
Cobertura Vacinal (D3)	0,967	(0,955-0,980)	<0,001	1,014	(0,992-1,036)	0,211
Esquema Vacinal	1,764	(1,445-2,154)	<0,001	1,921	(1,620-2,278)	<0,001
Ano	0,929	(0,910-0,948)	<0,001	0,915	(0,883-0,947)	<0,001
IDHM	0,545	(0,431-0,689)	<0,001	0,467	(0,386-0,565)	<0,001
Acesso	0,894	(0,809-0,988)	0,027	0,906	(0,839-0,978)	0,012

<sup>1</sup>Razão de Taxas; <sup>2</sup>Intervalo de Confiança de 95%; <sup>3</sup>p-valor<0,05

Para a taxa de mortalidade (Tabela 5) por DPI, ano (RT=0,915 [0,883-0,947]), IDHM (RT=0,467 [0,386-0,565]) e acesso (RT=0,906 [0,839-0,978]) estiveram associados a redução no número de óbitos por DPI, em menores de 1 ano. O tipo de esquema vacinal (RT=1,921 [1,62-2,278]) esteve associado ao aumento na taxa de mortalidade, já a cobertura vacinal (RT=1,014 [0,993-1,036]) não esteve associada às mudanças na taxa, quando controlada pelas demais variáveis, na análise ajustada. Entretanto, quando analisada individualmente esteve associada a uma redução de 3,3% na taxa de mortalidade. A utilização do esquema vacinal 3-5-7 elevou em 92% a taxa de mortalidade. E assim como no caso da hospitalização, maiores IDHM e a evolução temporal estiveram associados a menores taxas de mortalidade, a redução foi de 53,3% para cada unidade acrescida no IDHM e redução anual de 8,5%. O acesso aos

serviços de saúde esteve associado a redução na taxa de mortalidade em 9,4% para o aumento de uma unidade neste indicador.

As análises brutas e ajustadas foram realizadas para avaliar a associação da introdução da vacina a outro agravo que não tivesse relação com a vacinação, no intuito de identificar um possível viés de confundimento na interpretação dos resultados. O agravo escolhido foi “doenças intestinais” (CID-10: A09-Diarreia e gastroenterite de origem infecciosa presumível, Z22.1-Outras doenças infecciosas intestinais). Em todas as análises, a vacina não esteve associada a redução nas taxas de hospitalização e mortalidade por doenças intestinais, em menores de 1 ano (Anexo A).

## 4 DISCUSSÃO

Após descrever a evolução das taxas de hospitalização e mortalidade pela doença pneumocócica invasiva em menores de 1 ano, foi possível analisar os efeitos de diferentes variáveis. Os resultados demonstraram o efeito da introdução da vacina na redução das taxas de hospitalização e mortalidade pela DPI, nas crianças menores de 1 ano de idade. Essa redução também foi demonstrada nas tendências decrescentes identificadas tanto para hospitalização, quanto para mortalidade. Já no período pós-vacinal, ou seja, a partir de 2010, uma possível relação da cobertura vacinal com o tipo de esquema vacinal foi observada quando estados que adotaram o mesmo tipo de esquema vacinal (2-4-6 ou 3-5-7 meses) apresentaram similaridades na evolução da homogeneidade, proporção de municípios com coberturas vacinais adequadas. Tanto para as taxas de hospitalização, quanto para mortalidade, a evolução temporal e os “aspectos socioeconômicos”, este representado pelo IDHM, estiveram associados a redução das taxas. Entretanto, a “cobertura vacinal”, “tipo de esquema vacinal”, e o “acesso aos serviços de saúde”, este representado pelo IDSUS, estiveram associados de diferentes formas para cada desfecho.

As taxas de hospitalização tanto para Região Sudeste de forma geral, quanto para os municípios agrupados por UF, com exceção do Espírito Santo, sofreram mudanças na sua evolução ao longo do período estudado, apresentando tendências decrescentes a partir de determinado ano, este variando de acordo com a localidade. Monitorar as tendências da doença pneumocócica, inclusive dos seus sorotipos, é fundamental para a avaliação do impacto da vacinação e de adequações futuras, conforme o cenário epidemiológico local encontrado (BRANDILEONE *et al.*, 2003). As mudanças ficaram claras nos municípios dos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo e podem ter sido reflexo da introdução da vacina contra o pneumococo na rotina de imunização em menores de 1 ano, a partir de 2010. Uma redução rápida e sustentada da DPI, em menores de 2 anos, foi observada após a introdução da vacina pneumocócica, em diferentes locais do mundo como Dinamarca, EUA e Reino Unido. Nessas localidades, foram observadas redução de 71%, 58% e 78%, respectivamente, nos casos de DPI. Para as demais faixas etárias, inclusive nos indivíduos não vacinados, as taxas de DPI também tendem a diminuir com a vacinação (HARBOE *et al.*, 2014; KAPLAN *et al.*, 2013; MILLER *et al.*, 2011b). Este fenômeno não ficou tão evidente nos municípios do Espírito Santo, onde a tendência decrescente da taxa de hospitalização foi observada desde 2005. É provável que outros fatores relacionados a hospitalização por DPI já

estivessem reduzindo as taxas, antes mesmo da introdução da vacina, ou a análise tenha sido prejudicada pelo reduzido número de municípios com mais de 100 mil habitantes, nove no total. Quando o número de pontos utilizados para analisar séries é reduzido, há perda no poder estatístico da análise de regressão, dificultando a identificação de uma tendência significativa, seja crescente ou decrescente (ANTUNES; CARDOSO, M. R. A., 2015). Dessa forma, as interpretações dos resultados para esta UF se tornaram cuidadosas.

Apesar dos registros na literatura sobre o impacto da vacinação na mortalidade pelas diferentes doenças causadas pelo pneumococo, no país e no mundo, os dados aqui analisados não demonstraram o mesmo resultado. No Brasil, após 2 anos da introdução da vacina anti-pneumocócica no calendário de vacinação infantil, Grandó e colaboradores demonstraram uma queda de 69% na taxa de mortalidade geral por meningite pneumocócica (MP), sendo a maior redução (85%) observada nas crianças de 6 meses a menores de 1 ano (GRANDÓ *et al.*, 2015). No estado do Paraná, um ano após a introdução da vacina, foi relatada a redução de 75,5% na taxa de mortalidade média por MP em crianças menores de 2 anos de idade (HIROSE; MALUF; RODRIGUES, C. O., 2015). No Peru, Chile e Nicarágua a efetividade da vacina contra o pneumococo na redução da mortalidade infantil por pneumonias foi estimada em 35%, 71,5% e 33%, respectivamente (BECKER-DREPS *et al.*, 2014; DIAZ *et al.*, 2016; SUAREZ *et al.*, 2016). No que se refere aos dados analisados, as taxas de mortalidade para DPI, além de apresentarem valores muito reduzidos, se comparados aos de hospitalização, seguiram uma tendência de queda já no período pré-vacinal, nos municípios de Minas Gerais e São Paulo. Já para os municípios do Espírito Santo e Rio de Janeiro, não houveram mudanças significativas nas tendências das taxas de mortalidade, no período analisado.

Segundo Harboe e colaboradores, no caso da doença pneumocócica, a redução da mortalidade não é necessariamente esperada, considerando as alterações que possam ocorrer na distribuição dos sorotipos, com maior prevalência dos sorotipos não vacinais, levando à gravidade da doença. Mudanças observadas nas tendências da mortalidade têm sido atribuídas aos benefícios indiretos da vacina. Na Dinamarca, a taxa de mortalidade geral obteve uma redução de 28%. Entretanto, não houve redução significativa na população menor de 5 anos. A mortalidade que já era baixa (0 a 2 casos, por ano) teve tendência de queda no período pós-vacinal, em comparação com o pré-vacinal, mas as diferenças entre as taxas não demonstraram significância estatística (HARBOE *et al.*, 2014). Vale ressaltar que as assunções a respeito da mortalidade se tornam mais cuidadosas considerando as limitações dos dados, dada a avaliação apenas da faixa etária menor de 1 ano, quando espera-se que as



crianças de 7 a 24 meses sejam as mais propensas a se beneficiar com vacinação, uma vez que a maior incidência de doenças pneumocócica ocorre nos menores de 2 anos de idade (BRANDILEONE *et al.*, 2003). Nesse contexto, embora não tenham sido observadas mudanças nas tendências das taxas de mortalidade para alguns estados, o efeito da introdução da vacina não pode ser ignorado.

Apesar das diferenças nos índices de homogeneidade (proporção de municípios com cobertura vacinal adequada) demonstradas nos primeiros anos pós introdução da vacina, nos diferentes esquemas vacinais adotados, não houve significância estatística para o efeito do esquema 3-5-7 meses nas taxas de hospitalização, sugerindo que a adoção de um esquema alternativo não esteve associada ao aumento nas taxas de hospitalização por DPI. Isso provavelmente se justifica, em função da efetividade demonstrada nos diferentes esquemas vacinais (CONKLIN *et al.*, 2011). Mesmo com coberturas vacinais para terceira dose menores nos primeiros anos, é provável que a garantia da segunda dose pode ter sido suficiente para o efeito protetor da vacina. Levando em consideração o fato de que o Brasil foi o único país a utilizar diferentes esquemas vacinais no período de introdução da vacina contra o pneumococo, Andrade et al (2014) avaliaram o efeito dos esquemas de série primária com 3 e 2 doses na redução da colonização nasofaríngea pelos sorotipos vacinais, indicando similaridade entre ambos (ANDRADE, A. L. *et al.*, 2014). O mesmo resultado não foi observado para mortalidade na análise ajustada realizada, algo não esperado, principalmente considerando os resultados do modelo para as taxas de hospitalização. A ausência de associação para a variável cobertura vacinal e a associação do esquema vacinal (3-5-7 meses) ao aumento nas taxas de mortalidade, levaram a suspeita de uma possível relação de colinearidade entre as duas variáveis que pudesse justificar os resultados. Entretanto, ao testar os modelos sem a variável esquema vacinal não houve modificação dos resultados para as demais variáveis, tanto qualitativamente quanto quantitativamente, afastando a suposição de colinearidade.

Mesmo que de forma cautelosa, considerando as limitações em relação a própria qualidade dos dados de mortalidade, algumas questões foram levantadas para que os achados pudessem ser justificados, como por exemplo a possibilidade de um esquema vacinal administrado com atraso, em relação ao esquema recomendado, levar a formação de um subconjunto de crianças vulneráveis às formas mais graves da doença. A doença pneumocócica continua sendo causa de mortes em crianças a despeito das altas coberturas vacinais e a principal razão possivelmente relacionada é o atraso ou falha na vacinação, resultando na ausência de proteção (GRAS *et al.*, 2016; SARTORI, A. L. *et al.*, 2017). A

vacinação atrasada, ou seja, fora da faixa etária recomendada, pode levar ao aumento do risco de infecções em crianças susceptíveis com idades de maior vulnerabilidade para doença, especialmente se o pico de incidência ocorre muito perto da idade recomendada para vacinação. Em estudo realizado na França, o atraso de 15 dias para a primeira e segunda doses da vacina pneumocócica-10v, recomendadas aos 2 e 4 meses, respectivamente, foi considerado potencialmente perigoso por especialistas. A vacinação contra o pneumococo é recomendada no início da vida para garantir a proteção na infância contra a letalidade da doença que tem seu pico aos 4 meses para meningite pneumocócica, por exemplo (GRAS *et al.*, 2016).

A cobertura vacinal esteve fortemente associada a redução das taxas de hospitalização, de acordo com o modelo utilizado. Este achado reforça a necessidade da manutenção de ações que garantam altas coberturas vacinais, nos territórios. Em seu estudo sobre o efeito da vacinação contra o pneumococo nas taxas de hospitalização por pneumonia, em crianças menores de 2 anos, Afonso e colaboradores (2013) demonstraram que as cidades cujas as coberturas vacinais foram menores, não apresentaram quedas significativas em suas taxas (AFONSO *et al.*, 2013). Em contrapartida, outro estudo sobre o impacto da vacina pneumocócica-10v, nos anos em que a cobertura vacinal média ficou em torno de 100%, demonstrou redução no número de casos de pneumonia adquirida na comunidade em crianças menores de 1 ano de idade, e conseqüentemente a redução no número de hospitalizações e óbitos (SILVA, S. R. da *et al.*, 2016). No que se refere à taxa de mortalidade, a cobertura vacinal não apresentou associação com a mesma, quando analisada com as demais variáveis explicativas do modelo de regressão. Isso pode estar relacionado ao fato da mortalidade já apresentar tendências de queda mesmo antes da introdução da vacina, ou seja, outros fatores já vinham reduzindo o número de óbitos por DPI, nos menores de 1 ano. No Brasil, a taxa de mortalidade infantil geral (TMI) já demonstrava tendência decrescente de 1998 a 2005, quando foi possível estimar a cobertura populacional de Saúde da Família. As quedas nas taxas apresentaram diferentes proporções de acordo com a faixa de IDHM, nos municípios com 70% ou mais de cobertura populacional de SF. Em 1998, a TMI que era de 28,3/1000 nascidos vivos nos municípios com IDHM baixo, passou a 20,41, em 2005. Já nos municípios em que o IDHM era alto, a TMI passou de 18,59/1000 nascidos vivos, em 1998, para 13,38, em 2005 (BRASIL, 2008). Demonstrando o impacto dessa intervenção na mortalidade infantil, como exemplo de um diferente fator possivelmente associado a redução da mortalidade por DPI já no período pré-vacinal.

As questões socioeconômicas foram confirmadas nos modelos de regressão como influenciadoras dos processos de saúde. Melhores índices de desenvolvimento estiveram associados a menores taxas de mortalidade e hospitalização. Certas condições associadas ao status socioeconômico estão relacionadas a colonização nasofaríngea, como por exemplo, condições precárias de moradia que podem facilitar a transmissão do pneumococo. A probabilidade de hospitalização por pneumonia é maior quando a renda familiar é inferior a um salário mínimo, indo ao encontro de estudos anteriores que apresentam evidências de uma relação causal entre piores condições socioeconômicas e pneumonia, com maior incidência da doença em crianças de origens menos privilegiadas (LIMA, E. J. da F. *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2016). O acesso aos serviços de saúde também é apontado como fator importante. A oferta de mais leitos e a melhoria no acesso, podem estar relacionados com o aumento das internações, assim como as internações e o consequente manejo adequado da doença, estarem relacionados com a redução na mortalidade. O impacto da vacinação contra o pneumococo na mortalidade por DP varia entre diferentes populações, relacionadas à diferentes fatores, dentre eles, condições sociais e acesso aos cuidados de saúde. Nesse sentido, avaliar essas questões de diferentes formas se faz necessário (HARBOE *et al.*, 2014). Aspectos socioeconômicos e de acesso aos serviços de saúde também são apontados como fatores de risco para os atrasos na administração de esquemas vacinais, mantendo altas as cargas de doenças na infância, como a DPI. Em Goiânia, 36,8% das crianças receberam a terceira dose da vacina pneumocócica-10v com atraso e um terço não completou o esquema no primeiro ano de vida. O número de consultas de pré-natal e a escolaridade das mães, *próxis* de acesso aos serviços de saúde e status socioeconômico, respectivamente, estiveram associados ao atraso para conclusão do esquema de 3 doses + 1 reforço da vacina (SARTORI, A. L. *et al.*, 2017) e dessa forma contribuindo para vulnerabilidade das crianças para as infecções causadas pelo pneumococo.

A própria evolução temporal, analisada por meio da variável “ano”, esteve associada a redução anual das taxas, tanto para hospitalização quanto para mortalidade, provavelmente, relacionada a consolidação da vacinação na rotina de imunização da criança, com melhoria dos índices de cobertura vacinal e homogeneidade ao longo dos anos, bem como a melhoria de outros aspectos ligados à saúde e às questões sociais. Em seu estudo sobre os fatores de risco para pneumonia adquirida na comunidade após a introdução da vacina contra o pneumococo, no Brasil, Lima et al (2016), concluíram que as mudanças nos fatores de risco para pneumonia provavelmente estão associadas à expansão do programa de vacinação e às melhorias sociais observadas ao longo dos anos. (LIMA, E. J. da F. *et al.*, 2016). Os

progressos na saúde infantil, no Brasil, são observados ao longo das últimas décadas. Segundo Victoria e colaboradores (2011), os coeficientes de morbimortalidade infantil decresceram consideravelmente acompanhados da diminuição de desigualdades regionais e disparidades sociais, aliados às diversas iniciativas do setor de saúde. Após o ano 2000, as desigualdades de renda entre pobres e ricos começou a diminuir, os investimentos da educação básica nos anos 90 resultaram na melhoria no nível de escolaridade materna, houve redução nas taxas de fecundidade, além da consolidação de programas de saúde, como o programa de imunização, promoção da amamentação e melhorias no acesso aos cuidados preventivos e curativos de saúde (VICTORA *et al.*, 2011).

Algumas das limitações deste estudo devem ser consideradas nas interpretações dos resultados obtidos. A qualidade dos dados secundários num estudo com delineamento ecológico pode subestimar a ocorrência dos eventos. A ausência de CIDs específicos para as infecções por pneumococo em alguns agravos (ex. meningites), levou a utilização de CIDs menos específicos, o que poderia reduzir o poder do estudo para detectar o efeito da vacinação. Deve-se considerar, também, a possibilidade, inerente aos estudos de séries temporais, de haver outras intervenções, que não as estudadas, com efeito sobre os desfechos de interesse. Para esta situação foi necessário realizar análises do efeito da vacina para outros desfechos, na tentativa de descartar um possível viés de confundimento. A ausência do registro de casos para a faixa etária específica de menores de 2 anos de idade, na qual os efeitos da vacinação seriam mais expressivos, dificultou a avaliação da efetividade da vacina sobretudo na mortalidade. Dados de coberturas vacinais superestimados, muitas vezes com valores acima de 100%, dificultaram as análises estratificadas por essa variável, com concentração de valores nos estratos superiores de cobertura vacinal. O número reduzido de municípios com mais de 100 mil habitantes no estado do Espírito Santo, nove no total, dificultou a interpretação de resultados específicos para o estado. Todas essas questões podem trazer implicações nos efeitos observados e indicam cautela na interpretação dos resultados do estudo, ainda que grande parte dos achados estejam apoiados na literatura já existente.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados apresentados foi possível observar que a evolução das taxas de hospitalização e óbitos por doença pneumocócica invasiva, em menores de 1 ano de idade, seguiram tendências diferentes, no período de 2005 a 2015. Enquanto que, para maioria dos municípios da Região Sudeste, as taxas de hospitalização, que seguiam tendências crescentes no período pré-vacinal, passaram a decrescer a partir de determinado ano, as taxas de mortalidade demonstraram tendências decrescentes já no período pré-vacinal ou, em alguns casos, não sofreram mudanças significativas. A evolução das taxas de hospitalização vão de encontro aos diferentes estudos já realizados a respeito, no Brasil e no mundo. Apesar das taxas de mortalidade não apresentarem comportamento similar, os resultados obtidos podem ser justificados pelas características dos dados, que apresentaram poucos casos ao longo dos anos e pelo fato da mortalidade infantil também estar fortemente relacionada a outros aspectos de ordem econômica e social, justificando a redução de casos mesmo antes da introdução da vacina pneumocócica 10 valente, no calendário nacional de imunização da criança. A introdução da vacina, entretanto, mostrou-se fortemente associada a redução de ambos os desfechos, hospitalizações e óbitos pela DPI, fortalecendo os achados a respeito do impacto da vacina pneumocócica 10 valente.

Fatores como cobertura vacinal, aspectos socioeconômicos e de acesso aos serviços de saúde que estão direta e indiretamente ligados à ação de vacinação, demonstraram importância na ocorrência de hospitalização e mortalidade pela DPI, nas crianças menores de 1 ano de idade. Já o tipo de esquema vacinal adotado (3-5-7 meses), apenas demonstrou estar associado ao aumento das taxas no caso da mortalidade. Apesar da maioria dos estudos já publicados até o momento reportarem a similaridade na efetividade e impacto na redução de casos dos diversos esquemas vacinais existentes para a vacina pneumocócica, este achado pode estar relacionado ao possível atraso vacinal que este esquema pode ocasionar, fato que não foi objeto deste estudo, mas é apontado como importante fator associado à carga da doença pneumocócica.

As limitações do estudo deixam clara a necessidade de cautela na interpretação de alguns dos resultados. Entretanto, demonstram também as dificuldades das pesquisas com dados oriundos dos sistemas de informação de saúde, atualmente disponíveis. Melhorias devem ser pensadas considerando que maior qualidade nas informações elevam a qualidade dos indicadores de saúde que, por sua vez, subsidiam o planejamento e a tomada de decisão

na gestão pública e nos serviços de vigilância em saúde. Além disso, essas limitações apontam também para a necessidade da continuidade de estudos que busquem a compreensão do fenômeno por meio de diferentes abordagens, garantindo a contribuição para os serviços de vigilância e para o fortalecimento das políticas públicas em saúde.

## REFERÊNCIAS

AFONSO, E. T. *et al.* Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, 2013. v. 19, n. 4, p. 589–597.

ALMAZROU, Y. *et al.* Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Saudi Arabian children younger than 5 years of age. **Journal of Epidemiology and Global Health**, 2016. v. 6, n. 2, p. 95–104.

ANDRADE, A. L. *et al.* Direct effect of 10-valent conjugate pneumococcal vaccination on pneumococcal carriage in children Brazil. **PLoS ONE**, 2014. v. 9, n. 6, p. 1–8.

\_\_\_\_\_ *et al.* Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: A time-series analysis. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, 2016. v. 12, n. 2, p. 285–292.

ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 2015. v. 24, n. 3, p. 565–576. Disponível em: <[http://www.iec.pa.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000300024&scielo=S2237-96222015000300565](http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000300024&scielo=S2237-96222015000300565)>.

BARRETO, M. L. *et al.* Health in Brazil 3 Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil : social and environmental context , policies , interventions , and research needs. **The Lancet**, 2011. v. 377, n. 9780, p. 1877–1889. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60202-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60202-X)>.

BECKER-DREPS, S. *et al.* Changes in Childhood Pneumonia and Infant Mortality Rates Following Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Nicaragua. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, 2014. v. 33, n. 6, p. 637–642. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201406000-00019>>.

BRANDILEONE, M. C. De C. *et al.* Appropriateness of a Pneumococcal Conjugate Vaccine in Brazil: Potential Impact of Age and Clinical Diagnosis, with Emphasis on Meningitis. **The Journal of Infectious Diseases**, 2003. v. 187, n. 8, p. 1206–1212. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/374396>>.

BRASIL. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. [S.l.]: [s.n.], 2014a.

BRASIL, M. Da S. **Saúde da família no Brasil : uma análise de indicadores selecionados : 1998-2005/2006**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

\_\_\_\_\_. Informe Técnico da Vacina Pneumocócica 10-Valente. 2010.

\_\_\_\_\_. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.

\_\_\_\_\_. **Nota Informativa Nº149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS**. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilâncias das Doenças Transmissíveis.

CLOTHIER, H. J. *et al.* Invasive pneumococcal disease in Victoria: a better measurement of the true incidence. **Epidemiology and Infection**, 2008. v. 136, n. 2, p. 225–31. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2870793&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

CONKLIN, L. *et al.* Landscape analysis of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules : A systematic review Sub-report on the 3-dose schedules. **Report to SAGE**, 2011.

\_\_\_\_\_. *et al.* Systematic Review of the Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine Dosing Schedules on Vaccine-type Invasive Pneumococcal Disease Among Young Children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, 2014. v. 33, n. 1, p. S109–S118. Disponível em: <<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201401002-00002>>.

DIAZ, J. *et al.* Effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A nested case-control study using nationwide pneumonia morbidity and mortality surveillance data. **PLoS ONE**, 2016. v. 11, n. 4, p. 1–14. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0153141>>.

DOMINGUES, C. M. A. S. Avaliação da efetividade da vacina anti- pneumocócica 10 valente na redução da doença pneumocócica invasiva em crianças brasileiras : estudo caso controle multicêntrico Avaliação da efetividade da vacina anti- pneumocócica 10 valente na redução da doença. 2014. p. 152.

FLEMING-DUTRA, K. E. *et al.* Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type nasopharyngeal carriage. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 2014. v. 33, n. SUPPL. 2, p. 152–160.

GOETGHEBUER, T. *et al.* Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in The Gambia. **Trop. Med Int. Health**, 2000. v. 5, n. 3, p. 207–213. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10747284>>.

GRANDO, I. M. **IMPACTO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE NA MENINGITE PNEUMOCÓCICA EM CRIANÇAS ATÉ 2 ANOS DE**



**IDADE NO BRASIL.** [S.l.]: UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, 2013.

\_\_\_\_\_ *et al.* Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na meningite pneumocócica em crianças com até dois anos de idade no Brasil Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children up to two years of age in Brazil Impac. **Caderno de saúde pública**, Rio de Janeiro, 2015. v. 31, n. 2, p. 1–9.

GRAS, P. *et al.* What timing of vaccination is potentially dangerous for children younger than 2 years? **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, 2016. v. 12, n. 8, p. 2046–2052. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1157239>>.

HARBOE, Z. B. Z. *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**, 2014. v. 59(8), p. 1066–1073. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/07/16/cid.ciu524.short%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034421>>.

HIROSE, T. E.; MALUF, E. M. C. P.; RODRIGUES, C. O. Pneumococcal meningitis: Epidemiological profile pre- and post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine. **Jornal de Pediatria**, 2015. v. 91, n. 2, p. 130–135. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2014.07.003>>.

IPEA. **Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro**. Brasília: [s.n.], 2013.

KAPLAN, S. L. . *et al.* Early Trends for Invasive Pneumococcal Infections in Children After the Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, 2013. v. 32, n. 3, p. 203–207.

KIM, H.-J. *et al.* Permutation tests for joipoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in Medicine**, 2000. v. 19, n. April 1998, p. 335–351.

KNOLL, M. D. *et al.* Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on immunogenicity. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 2014. v. 33, n. SUPPL. 2.

LIMA, E. J. Da F. *et al.* Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: A case control study. **BMC Pediatrics**, 2016. v. 16, n. 1, p. 1–9. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0695-6>>.

LIMA, M. Da S. *et al.* Mortality related to tuberculosis-HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011: epidemiological patterns and time trends TT - Mortalidad relacionada con la

coinfección de tuberculosis y VIH/SIDA en Brasil, 2000-2011: patrones epidemiológicos y tendencias t. **Cadernos de Saúde Pública**, 2016. v. 32, n. 10, p. 1–11. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2016001005008&lang=pt%5Cnhttp://www.scielo.br/pdf/csp/v32n10/1678-4464-csp-32-10-e00026715.pdf](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001005008&lang=pt%5Cnhttp://www.scielo.br/pdf/csp/v32n10/1678-4464-csp-32-10-e00026715.pdf)>.

LOO, J. D. *et al.* Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 2014. v. 33, n. SUPPL. 2.

MANTESE, O. C. *et al.* Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years. **J Pediatr (Rio J)**, 2009. v. 85, n. 6, p. 495–502. Disponível em: <[http://www.jped.com.br/conteudo/Ing\\_resumo.asp?varArtigo=2027&cod=&idSecao=1](http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=2027&cod=&idSecao=1)>.

MILLER, E. *et al.* Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: An observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, 2011a. v. 11, n. 10, p. 760–768. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70090-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70090-1)>.

\_\_\_\_\_ *et al.* Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. **Vaccine**, 15 nov. 2011b. v. 29, n. 49, p. 9127–9131. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11015544?via%3Dihub>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

MORGENSTERN, H. Estudos Ecológicos. *In*: SOUZA, L. Á. De (Org.). **Epidemiologia Moderna**. 3. ed. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011, p. 887.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Joinpoint Regression Program**. Statistical Methodology and Applications Branch. Disponível em: <<https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>>.

NEVES, F. P. G. *et al.* Pneumococcal carriage among children after four years of routine 10-valent pneumococcal conjugate vaccine use in Brazil: The emergence of multidrug resistant serotype 6C. **Vaccine**, 2016. v. 35, p. 2794–2800.

NOVAES, H. M. D.; SARTORI, A. M. C.; SOÁREZ, P. C. De. Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004-2006. **Revista de Saúde Pública**, 2011. v. 45, n. 3, p. 539–547. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102011005000028&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102011005000028&script=sci_arttext&tlng=pt)>.

O'BRIEN, K. L. *et al.* Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. **The Lancet**, 2009. v. 374, n. 9693, p. 893–902. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61204-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61204-6)>.

OPAS. **Informe Regional de SIREVA II , 2010 : Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis, en procesos invasores.** Washington DC: [s.n.], 2010.

REICHENHEIM, M. E.; MORAES, C. L. Alguns pilares para a apreciação da validade de estudos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 1998. v. 1, n. 2, p. 131–148.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. Tipos de Estudos Epidemiológicos. In: SOUZA, L. Á. De (Org.). **Epidemiologia Moderna**. 3. ed. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011, p. 887.

SARTORI, A. L. *et al.* Timeliness and risk factors associated with delay for pneumococcal conjugate 10-valent routine immunization in Brazilian children. **Vaccine**, 2017. v. 35, n. 7, p. 1030–1036.

SILVA, S. R. Da *et al.* Impacto da vacina antipneumocócica 10-valente na redução de hospitalização por pneumonia adquirida na comunidade em crianças. **Revista Paulista de Pediatria**, 2016. v. 34, n. 4, p. 418–424.

STACORP LP. **Stata Statistical Software: Release 12.** Disponível em: <<https://www.stata.com/>>.

SUAREZ, V. *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analysis. **Vaccine**, 2016. v. 35, n. 37, p. 4825.

TRINDADE, D. De B. **Modelagem para dados longitudinais de contagem.** [S.l.]: Universidade Federal de Pernambuco, 2014.

VICTORA, C. G. *et al.* Maternal and child health in Brazil: Progress and challenges. **The Lancet**, 2011. v. 377, n. 9780, p. 1863–1876.

WALS, P. DE *et al.* Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 2008. v. 27, n. 11, p. 963–968.

WESTERINK, M. A J.; SCHROEDER, H. W.; NAHM, M. H. Immune Responses to pneumococcal vaccines in children and adults: Rationale for age-specific vaccination. **Aging and disease**, 2012. v. 3, n. 1, p. 51–67. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3320805&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

WHITNEY, C. G.; GOLDBLATT, D.; O'BRIEN, K. L. Dosing schedules for pneumococcal

conjugate vaccine: Considerations for Policy Makers. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 2014. v. 33, n. SUPPL. 2, p. 172–181.

WHO. Vacuna antineumocócica conjugada para la inmunización infantil Documento de posición de la OMS. 2006.

\_\_\_\_\_. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. **Weekly epidemiological record**, 2012. v. 21, n. 83, p. 421–428.

**ANEXO – Modelo de regressão para doenças intestinais**

**Figura 9 – Razão de taxas para hospitalização e mortalidade por doenças intestinais.**

<b>Hospitalização</b> <b>Variáveis</b>	<b>Análise Bruta</b>			<b>Análise Ajustada</b>		
	<b>RT<sup>1</sup></b>	<b>IC<sup>2</sup></b>	<b>p-valor<sup>3</sup></b>	<b>RT</b>	<b>IC</b>	<b>p-valor</b>
Vacina#ano	1,008	(0,986; 1,031)	0,460	1,008	(1,002; 1,015)	0,008
IDHM	0,452	(0,312; 0,654)	0,000	0,514	(0,370; 0,716)	0,000
Acesso	1,483	(1,310; 1,678)	0,000	1,442	(1,283; 1,622)	0,000

<sup>1</sup>Razão de taxas; <sup>2</sup>Intervalo de Confiança de 95%; <sup>3</sup>p-valor<0,05

<b>Mortalidade</b> <b>Variáveis</b>	<b>Análise Bruta</b>			<b>Análise Ajustada</b>		
	<b>RT<sup>1</sup></b>	<b>IC<sup>2</sup></b>	<b>p-valor<sup>3</sup></b>	<b>RT</b>	<b>IC</b>	<b>p-valor</b>
Vacina#ano	1,091	(1,013; 1,176)	0,021	1,092	(1,012; 1,179)	0,024
IDHM	0,501	(0,381; 0,659)	0,000	0,498	(0,378; 0,656)	0,000
Acesso	0,964	(0,854; 1,088)	0,550	0,929	(0,831; 1,038)	0,192

<sup>1</sup>Razão de taxas; <sup>2</sup>Intervalo de Confiança de 95%; <sup>3</sup>p-valor<0,05