

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Núcleo de Medicina Tropical
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

CARLA MAGDA ALLAN SANTOS DOMINGUES

**Avaliação da efetividade da vacina anti-
pneumocócica 10 valente na redução da doença
pneumocócica invasiva em crianças brasileiras:
estudo caso controle multicêntrico**

Brasília, DF
2014

**Avaliação da efetividade da vacina anti-
pneumocócica 10 valente na redução da doença
pneumocócica invasiva em crianças brasileiras:
estudo caso controle multicêntrico**

CARLA MAGDA ALLAN SANTOS DOMINGUES

Tese de doutorado apresentada ao Núcleo de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, para obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical. Área de concentração: Epidemiologia e Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. João Barberino Santos

Co-orientador: Prof. Dr. José Cássio de Moraes



Brasília, DF
2014

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília. Acervo 1020725.

Domingues, Carla Magda Allan Santos.
D671a Avaliação da efetividade da vacina anti-pneumocócica 10 valente na redução da doença pneumocócica invasiva em crianças brasileiras : estudo caso controle multicêntrico / Carla Magda Allan Santos Domingues. -- 2014.
xxix, 129 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2014.

Orientação: João Barberino Santos ; Co-orientação: José Cássio de Moraes.

1. Streptococcus pneumoniae. 2. Vacinas. 3. Epidemiologia. 4. Pneumonia. 5. Imunização. 6. Crianças - Saúde e higiene. I. Santos, João Barberino. II. Moraes, José Cássio de. III. Título.

CDU 616.24-002

Data da defesa

27 de novembro de 2014

Banca Examinadora

Prof. Dr. João Barberino Santos
Núcleo de Medicina Tropical/FM-UnB
Presidente

Prof. Dr. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade
Universidade Federal de Goiás
Membro

Prof. Dr. Elisabeth Carmen Duarte
Núcleo de Medicina Tropical/FM-UnB
Membro

Prof. Dr. Marta Heloísa Lopes
Universidade de São Paulo
Membro

Prof. Dr. Luiz Pedro Tauil
Núcleo de Medicina Tropical/FM-UnB
Membro

Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo
Núcleo de Medicina Tropical/FM-UnB
Suplente

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”

Cora Coralina

Dedicatória

Ao meu esposo José Domingues Junior e as minhas filhas Raissa e Gabriela, aos quais serei eternamente grata pelo apoio e compreensão onde muitas vezes se privaram de inúmeras atividades para que eu pudesse dar continuidade aos estudos, mas principalmente, por me incentivarem nos momentos mais difíceis desta caminhada.

A todos os trabalhadores da saúde que dedicam sua causa à imunização, verdadeiros responsáveis por estarmos construindo esta história de sucesso chamada Programa Nacional de Imunizações.

AGRADECIMENTOS

Ao completar esta fase tão importante da minha vida, olho para o futuro e vejo a concretização de um sonho realizado e as possibilidades que esta jornada abrirá na minha carreira profissional. Mas, ao chegar até aqui, é preciso voltar ao passado e nesta caminhada agradecer a todos que contribuíram para esta conquista, pessoas e instituições que me ajudaram, me apoiaram e, principalmente, foram fonte de ensinamentos.

Em primeiro lugar agradeço aos meus pais, oriundos de uma família humilde, sempre tiveram o estudo como meta para buscar a ascensão social. Este legado me foi passado, demonstrando ainda no seu cotidiano que a ética, a competência e a responsabilidade com a coisa pública é o único caminho a seguir. O esforço de vocês para minha formação pessoal, profissional e pelo despertar diário à minha busca incessante pelo saber foi a minha fonte de inspiração.

Aos meus irmãos, Idelson e Vinicius por estarem ao meu lado em todos os momentos da minha vida, na demonstração que a união é a essência para permanecermos juntos.

À família Moraes, formada principalmente por mulheres fortes e guerreiras que suplantaram todas as dificuldades da vida com determinação, na qual eu tenho muito orgulho de ser uma representante desde clã.

Ao Geraldinho, por nos ensinar que viver com alegria, otimismo e entusiasmo sempre vale a pena.

Aos homens da minha vida profissional, que foram exemplos de garra e persistência para alcançar aos objetivos traçados, já sabendo que poderei ser injusta pelo viés de memória, mas não poderia deixar de citá-los: Solun Donas, Mozart de Abreu e Lima, João Batista Risi Junior, Eduardo Hage Carmo, Expedito Luna, Gerson Penna e Jarbas Barbosa da Silva Junior.

As mulheres da minha vida profissional, que demonstraram que é

possível fazer a tripla jornada de trabalho para desenvolvermos nossas atividades profissionais e acadêmicas, conciliando a nossa rotina diária com a família, filhos, companheiros, também, do mesmo modo, sei que poderei esquecer tantas que foram exemplos a serem seguidas, mas que não poderia deixar aqui de citá-las: Zuleica Portela, Ana Goretti Kalume Maranhão, Ana Maria Costa, Albertina Duarte Takiuti, Maria Cristina Pedreira, Elizabeth David dos Santos, Antonia Maria da Silva Teixeira, Jeanine Rocha Woycicki, Maria Regina Fernandes de Oliveira e Sônia Brito.

Às minhas filhas Raissa e Gabriela que me inspiram a cada dia, com a sua seriedade, responsabilidade e determinação em seguir o seu caminho, orgulho que tenho ao contar para os quatro cantos desse mundo, o presente divino que recebi com a maternidade.

Ao meu companheiro de vida, José Domingues Junior, pelo seu apoio incondicional, dividindo comigo todos os momentos de alegria, conquistas, superação, tristeza, angústia, medo, mas principalmente por me ensinar o que é o respeito ao próximo, a cumplicidade e o amor que transforma, une e completa.

Meu reconhecimento a todos os funcionários, professores e colegas do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, pelos ensinamentos vividos nas disciplinas, seminários, cursos e principalmente pelo embate de ideias, estrutura propícia à formação de profissionais de nível internacional.

Aos meus orientadores João Barberino Santos e José Cassio de Moraes pela sua disponibilidade em prestar toda a orientação e esclarecimentos necessários para o meu desempenho durante as atividades acadêmicas e pelo acompanhamento exercido na execução deste trabalho.

À Raquel e Raissa pela revisão bibliográfica, fundamental contribuição para o aprimoramento da tese.

Aos profissionais que conduziram o estudo de efetividade da vacina anti-pneumocócica 10 valente: Regina Coeli Magalhães Rodrigues, Marluce

Aparecida Assunção Oliveira, Tani Maria Schilling Ranieri, Gladys Maria Zubarán, Ana Lúcia Lima Solon, Maria Iracema de Aguiar Patrício, Maria Elisa Paula de Oliveira, Rita de Cássia Vilasboas Silva, Marlene Sera Wille, Pilar Gomes Martinez, Helena Keico Sato, Maria Cristina Hereny Bordim, Luzia Auxiliadora Careli, Vera Lúcia da Glória Malheiros, Zenize Rocha da Silva Costa, Maria Goretti Varejão da Silva, Cleidiane Santos Rodrigues, Ataiza César Vieira, Lucila Tacaco Watanabe, Glaucia Gama Rahal Aires, Robmary Matias de Almeida, Diana Felicia de Araújo Margarido, Ana Lúcia Stone de Souza, Samanta C G Almeida, Angela P Brandão, Lincoln S Prado, Maria Luiza L S Guerra, Orlando Cesar Mantese, Eitan Berezin, Cicero Dias, Cristiana Nascimento, Joice Reis, Ana Lucia Andrade, Solange Andrade, Flavia Lobo, Camile de Moraes, Eliane Castro de Barros, Márcia Lopes de Carvalho, Elias Duarte Gonçalves Correia, Selma Lina Suzuki, Maria Cristina de Cunto Brandileone, Lúcia Helena de Oliveira, João Barberino Santos e José Cassio de Moraes e, em especial, a Jennifer R. Verani, Brendan Flannery e Ernesto Renoir Montenegro, pelo apoio incondicional e participação em todas as etapas da pesquisa.

Ao Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde e Centro de Controle de Doenças/USA pelo financiamento deste estudo, que tanto contribuirá para avaliação das ações de imunização do nosso país.

À minha equipe do Programa Nacional de Imunizações por dividir comigo a responsabilidade em conduzir este Programa com seriedade, competência e dedicação, exercendo no dia a dia os princípios do Sistema Único de Saúde e, portanto, consolidando-o como uma das mais relevantes intervenções em saúde pública.

Por fim, agradeço ao Secretário de Vigilância em Saúde, Jarbas Barbosa, por ter me dado à honra de coordenar o maior programa de inclusão social do nosso país, a base de formação para o desenvolvimento deste estudo: o Programa Nacional de Imunizações.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mortalidade mundial por doenças preveníveis por imunização, 2005.....	21
Figura 2. Distribuição dos sorotipos de pneumococo, por gravidade da doença e região geográfica.	25
Figura 3. Estimativa da proporção de doença pneumocócica causada pelos sorotipos incluídos na PCV-7.....	28
Figura 4. Estimativa da proporção de doença pneumocócica causada pelos sorotipos incluídos na PCV-10.....	28
Figura 5. Estimativa da proporção de doença pneumocócica causada pelos sorotipos incluídos na PCV-13.....	28
Figura 6. Representação do desenho de um ensaio clínico para avaliação da eficácia de uma nova vacina.....	36
Figura 7. Representação do desenho de um estudo caso controle retrospectivo para avaliação da efetividade de uma vacina.....	49
Figura 8. Proporção de isolamento de <i>S. pneumoniae</i> por sorotipo, em crianças menores de 1 ano de idade, 2008 a 2009 e 2011 a 2012, Brasil.....	78
Figura 9. Proporção de isolamento de <i>S. pneumoniae</i> por sorotipo, em crianças de 12 a 23 meses de idade, 2008 a 2009 e 2011 a 2012, Brasil.....	78
Figura 10. Custos do Programa Nacional de Imunizações com aquisição de imunobiológicos - Brasil, 1995 a 2010.	80
Figura 11. Fluxograma de seleção de casos e controles.	95
Figura 12. Sorotipos de pneumococo dos casos de doença pneumocócica invasiva (n=325).	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Introdução das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas (PCV) nas Américas, por país, ano de implantação e tipo de PCV utilizada.	34
Tabela 2. Eficácia das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas (PCV-7, PCV-9 e PCV-10) na prevenção de doença pneumocócica invasiva, em ensaios clínicos controlados.	38
Tabela 3. Eficácia das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas (PCV-7, PCV-9 e PCV-10) na prevenção de pneumonias (todas as causas) em crianças, em ensaios clínicos controlados.	41
Tabela 4. Eficácia da PCV-7 na prevenção de pneumonia com confirmação radiológica, estratificada por idade, em ensaio clínico controlado.	42
Tabela 5. Eficácia das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas (PCV-7 e PCV-11) na prevenção de otite média aguda (OMA) em crianças, em ensaios clínicos controlados.	44
Tabela 6. Efetividade da PCV-7 contra doença pneumocócica invasiva, nos EUA, em estudo caso-controle.	50
Tabela 7. Número de óbitos e taxa de mortalidade de crianças menores de 5 anos, por todas as causas, Brasil, 2000 a 2009.	62
Tabela 8. Esquema Vacinal da PCV-10 no ano de introdução da vacina no Calendário Nacional de Vacinação. Brasil, 2010.	67
Tabela 9. Características demográficas e clínicas dos casos incluídos no estudo (N= 325).	96
Tabela 10. Características dos casos (n=316) e controles (n=1219) incluídos na análise de efetividade da PCV-10	100
Tabela 11. Análise da efetividade da PCV-10 contra formas invasivas de doença pneumocócica entre casos (n=316) e controles (n=1219).	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS*

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Centro de Controle de Doenças
CENEPI	Centro Nacional de Epidemiologia
CIE	Centro de Investigações Epidemiológicas (CIE)
CIEF	Contra-Imuno Eletroforese
CNS	Conferência Nacional de Saúde
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
COMPAS	Clinical Otitis Media and PneumoniA Study
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CPAP	Ventilação mecânica
CRIE	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais
CTAI	Comitê Técnico Assessor de Imunizações
DANT	Doenças e Agravos não Transmissíveis
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DM	Doença Meningocócica
DPI	Doença Pneumocócica Invasiva
DTP	Vacina contra difteria- tétano- <i>pertussis</i> de antígenos de células inteiras <i>B. pertussis</i>
DTPa	Vacina contra difteria-tétano- <i>pertussis</i> acelular
ELISA	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay
EUA	Estados Unidos da América
FSESP	Fundação Serviços de Saúde Pública
GSK	GlaxoSmithKline Biologicals
HBV	Vacina contra hepatite B
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HiNT	<i>Haemophilus influenzae</i> não tipificável
HIV/AIDS	Vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida
IAL	Instituto Adolfo Lutz

IC	Intervalo de Confiança
LACEN	Laboratórios Estaduais de Saúde Pública
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LL	Laboratório Local
LRN	Laboratório de Referência Nacional
MMR	Vacina contra sarampo-caxumba-rubéola
MS	Ministério da Saúde
OMA	Otite Média Aguda
OME	Otite Média com Efusão
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPA	Ensaio de opsonofagocitose
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i> (razão de chances)
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PCR - RT	<i>Real-time polymerase chain reaction Atargeted - lyt</i>
PIB	Produto Interno Bruto
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PPV - 23	Vacina anti-pneumocócica polissacarídica 23 valente
PCV	Vacina anti-pneumocócica conjugada
PCV - 7	Vacina anti-pneumocócica conjugada 7-valente
PCV - 9	Vacina anti-pneumocócica conjugada 9-valente
PCV - 10	Vacina anti-pneumocócica conjugada 10-valente
PCV - 11	Vacina anti-pneumocócica conjugada 11valente
PCV - 13	Vacina anti-pneumocócica conjugada 13-valente
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SIREVA	Sistema Regional de Vacinas
SNVE	Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SUS	Sistema Único de Saúde
SVEM	Sistema Vigilância Epidemiológica das Meningites

SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UF	Unidade Federada
VIP	Vacina inativada contra poliomielite
VOP	Vacina oral contra poliomielite

* Nota: Em função do uso consagrado na literatura técnica, algumas abreviaturas utilizadas seguem as iniciais de sua grafia no idioma inglês.

GLOSSÁRIO

CRM ₁₉₇	Proteína diftérica não tóxica utilizada como carreadora dos antígenos.
DALY	Pode ser pensado como um ano perdido de vida "saudável". A soma desses DALYs por toda a população, ou a carga da doença, pode ser considerada como uma medida da diferença entre o estado de saúde atual e uma situação de saúde ideal, onde toda a população vive a uma idade avançada, livre de doença e incapacidade.
Data de referência	Variável criada para verificação se as crianças selecionadas como controles estavam adequadamente selecionadas, combinando a sua idade com a idade que o caso pareado tinha no momento da hospitalização/atendimento médico.
Erro de imunização	Consequentes de atitudes ou procedimentos não cumpridos conforme estabelecidos nas normas, por si só ou em conjunto, podem causar redução ou falta do efeito esperado e eventos adversos graves e até fatais.
Erro de medicação	É qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos, dentre estes todos os imunobiológicos, ou causar dano a um paciente, enquanto o medicamento está sob o controle de profissionais de saúde, pacientes ou consumidores.
EVA	Esquema vacinal atualizado para a idade da criança, de acordo com esquema vacinal adotado pelo PNI.
Sorotipos incluídos na	Sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

PVC-10

Sorotipos relacionados à vacina Sorotipos não incluídos na PCV10, mas do mesmo sorogrupo dos sorotipos incluídos na PCV-10

Sorotipos não incluídos na vacina Sorotipos não incluídos na PCV10 e não do mesmo sorogrupo dos sorotipos incluídos PCV-10

TT Toxoíde tetânico utilizado como carreador dos antígenos.

Vacina Hexavavalente DTP-HBV-IPV/Hib (difteria- tétano- coqueluche-hepatite B-poliomielite inativada/Hib).

Vacina Tríplice Viral Vacina contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR)

Vacina Pentavalente acelular DTPa-HBV/Hib (difteria- tétano- coqueluche-hepatite B inativada/Hib).

Vacina Tetravalente DTP/Hib (difteria- tétano- coqueluche/Hib).

Vacina Tríplice Bacteriana Vacina contra difteria- tétano-pertussis de antígenos de células inteiras *B. pertussis* – DTP.

Vacinação catch up Vacinação oferecida no ano de implantação da vacina para um grupo específico, fora do esquema primário de vacinação.

FONTE DE FINANCIAMENTO E CUSTOS

A vigilância da doença pneumocócica invasiva (DPI) foi financiada pelo Ministério da Saúde (MS), com o apoio da Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) e o Centro de Controle de Doenças (CDC). Secretarias de Saúde dos estados participantes da pesquisa prestaram assistência aos hospitais que coletaram os dados. Hospitais foram responsáveis pelo isolamento dos pneumococos. Instituto Adolfo Lutz (IAL) apoiou na realização da identificação das cepas e avaliação microbiana, laboratório esse que integra o Sistema Regional de Vacinas (SIREVA), criada Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

O custo total do projeto foi R\$ 1.415.000,00.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	V
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	IX
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS*	X
GLOSSÁRIO	XIII
FONTE DE FINANCIAMENTO E CUSTOS	XV
Resumo	XIX
Abstract	XX
I. INTRODUÇÃO	21
1.1 Epidemiologia	21
1.2 Vacinas anti-pneumocócicas	25
1.2.1 Vacina anti-pneumocócica polissacarídica 23 valente (PPV-23)	26
1.2.2 Vacinas anti-pneumocócicas conjugadas (PCV)	27
1.2.2.1 Vacina anti-pneumocócica conjugada 7 valente (PCV-7)	29
1.2.2.2 Vacina anti-pneumocócica conjugada 10 valente (PCV-10) ..	31
1.2.2.3 Vacina anti-pneumocócica conjugada 13 valente (PCV-13)	33
1.2.2.4 Vacina anti-pneumocócica conjugada 9 valente (PCV-9) e Vacina anti-pneumocócica conjugada 11 valente (PCV-11)	33
1.3 Eficácia das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas	35
1.3.1 Eficácia das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas na prevenção de doença invasiva	37
1.3.3 Eficácia das vacinas conjugadas anti-pneumocócicas na proteção contra otite média aguda (OMA)	43
1.4 Estudos de efetividade	48
1.5 Estudo de custo efetividade	51
1.6 Estudos de avaliação de impacto	52
1.7 Proteção coletiva (de rebanho)	56
1.8 Substituição de cepas de <i>S. pneumoniae</i>	58
1.9 Proteção da vacina contra cepas de pneumococos resistentes à penicilina	59
1.10 Antecedentes da introdução da vacina PCV-10 no Brasil	61
1.11 Estruturação do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde do Brasil	67
1.11.1 Sistema de Vigilância Epidemiológica das Meningites	72

1.11.2	Sistema de Vigilância Epidemiológica das Pneumonias.....	74
1.11.3	Sistema Regional de Vacinas da Organização Pan-Americana da Saúde: sorotipos de <i>S. pneumoniae</i> predominantes no Brasil.....	75
II.	JUSTIFICATIVA	80
III.	OBJETIVOS	83
3.1	Objetivo geral.....	83
3.2	Objetivos específicos	83
IV.	MATERIAL E MÉTODOS.....	84
4.1	Área do estudo.....	84
4.2	Tipo de estudo	84
4.3	Período do estudo	85
4.4	Definição de caso	85
4.4.1	Critérios de inclusão dos casos.....	85
4.4.2	Critério de exclusão do caso	86
4.4.3	Detecção dos casos	86
4.4.4	Investigação de casos.....	87
4.5	Definição de controle	87
4.5.1	Critérios de inclusão de controles.....	87
4.5.2	Exclusão de controles.....	88
4.5.3	Detecção de controles.....	88
4.5.4	Investigação de controles.....	89
4.6	Avaliação da situação vacinal	89
4.7	Coleta de dados	90
4.8	Entrada e gestão de dados	90
4.9	Programas de computação utilizados	91
4.10	Análise de dados	91
4.10.1	Definição de variáveis	91
4.10.2	Análise estatística	91
4.11	Capacitação dos investigadores envolvidos no projeto.....	93
4.12	Considerações éticas.....	93
4.13	Comitê de Monitoramento da Pesquisa.....	94
V.	RESULTADOS	95
VI.	CONCLUSÕES	110
VII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114

APÊNDICE I	129
APÊNDICE II	130
APÊNDICE III	134
ANEXO I	137
ANEXO II	139
ANEXO III	141
ANEXO IV	142
ANEXO V	146

Resumo

Introdução: A infecção por *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma importante causa de morbi-mortalidade em todo o mundo e se constitui em uma das prioridades em saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2005, 1,6 milhões de mortes foram causadas por este agente; sendo que 0,7 a 1 milhão ocorrem em crianças menores de 5 anos. Neste contexto, a utilização de vacinas anti-pneumocócicas conjugadas nos programas nacionais de imunização tem um papel fundamental na prevenção das doenças causadas pelo pneumococo. O objetivo principal da tese foi avaliar a efetividade da vacina anti-pneumocócica 10 valente conjugada (PCV-10) contra doença pneumocócica invasiva no Brasil. **Metodologia:** estudo realizado no período de 2010 a 2012, a partir da realização de um estudo caso-controle pareado, por idade e local de residência, na proporção 1:4. A doença pneumocócica invasiva, definida como isolamento de *Streptococcus pneumoniae* na coleta de sangue, líquido cefalorraquidiano ou outro local normalmente estéril, foi identificada em crianças em idade elegível para receber pelo menos uma dose vacina PCV-10, por meio da vigilância laboratorial e de base hospitalar em dez Unidades Federadas, no período de 1 de Março de 2010 até 31 de Dezembro de 2012. Foi utilizada a regressão logística condicional para cálculo da efetividade da PCV-10 ($1 - \text{odds ratio ajustado}$) $\times 100\%$, para os sorotipos incluídos na vacina e os sorotipos relacionados à vacina, ou seja, não incluídos na vacina, porém pertencentes ao mesmo sorogrupo dos sorotipos incluídos na vacina. **Resultados:** Esse estudo forneceu evidências da efetividade da PCV-10, quando usada para a imunização de rotina em crianças, em um programa nacional de vacinação pública, em um país de renda média. Entre 316 casos (mediana de idade 13,2 meses, intervalo 2,6 – 53,1) e 1219 controles casos (mediana de idade 13,3 meses, intervalo 2,6 – 53,1) a efetividade ajustada para a PCV-10, em crianças com esquema vacinal atualizado para a idade da criança, de acordo com o esquema vacinal adotado pelo PNI foi 83,3% (IC 95%: 65,9 – 92,3%) contra os sorotipos incluídos na vacina e de 77,9% (IC95%: 41,0 – 91,7%) contra os sorotipos relacionados à vacina. Em relação aos sorotipos específicos, a efetividade foi demonstrada para dois sorotipos vacinais mais comuns: para o sorotipo 14 foi 87,7% (IC95%: 60,8 – 96,1%); para o 6B foi 82,8% (IC95%: 23,8 – 96,1%) e para o sorotipo 19A foi 82,2% (IC95%: 10,7 – 96,4%), sorotipo esse relacionado ao sorotipo 19F, que está incluído na vacina. Uma única dose utilizada no *catch up* para crianças de 12 a 23 meses foi efetiva para os sorotipos incluídos na vacina [68,0%: IC95%: 17,6 – 87,6%]. Efetividade para os sorotipos não vacinais para a idade apropriada para receber a vacina ou para o *catch up* não foi estatisticamente significativa. **Conclusões:** a principal conclusão deste trabalho é que as PCV apresentam uma alta proteção contra os sorotipos vacinais para doença pneumocócica invasiva e que a PCV-10 também poderá contribuir na diminuição da morbimortalidade por essa enfermidade, na medida em que estas vacinas forem introduzidas de forma rotineira nos programas nacionais de imunizações, principalmente em países de média e baixa renda. Os resultados encontrados neste trabalho, juntamente com os das avaliações contínuas das duas vacinas hoje disponíveis no mercado (PCV-10 e PCV-13), poderão apoiar a tomada de decisões das políticas de introdução de novas vacinas em países que ainda não introduziram a PCV. **Palavras chaves:** *Streptococcus pneumoniae*, vacinas, epidemiologia, pneumonia, imunização, crianças, saúde e higiene.

Abstract

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus)'s infection is a major cause of morbidity and mortality worldwide and constitutes one of the priorities in global health. The World Health Organization (WHO) estimates that in 2005, 1.6 million deaths were caused by this agent and from this 0.7 to 1 million occur in children under 5 years. In this context, the use of pneumococcal conjugate vaccine in national immunization programs has a key role in the prevention of diseases caused by pneumococcus. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of pneumococcal conjugate 10 valent vaccine (PCV-10) against invasive pneumococcal disease in Brazil. **Methodology:** it's a case-control study, matched by age and place of residence, in the proportion of 1:4. Invasive pneumococcal disease was defined as the isolation of *Streptococcus pneumoniae* in collecting blood, cerebrospinal fluid or other normally sterile site identified in children in the eligible age to receive at least one dose PCV10 vaccine, through laboratory surveillance and hospital based (1 - adjusted odds ratio) \times 100% of the vaccine serotypes from ten states of Brazil from March 1, 2010 to December 31, 2012. To calculate the effectiveness of PCV-10 conditional logistic regression was used for serotypes vaccine-related and also non- vaccine related, but belonging to the same serogroup of the vaccine's serotypes. **Results:** This study provided evidence of PCV10 effectiveness when used in a national public immunization program, in a middle-income country. Among 316 cases (median age 13.2 months, range 2.6 to 53.1) and 1219 controls (median age 13.3 months, range 2.6 to 53.1). The effectiveness adjusted for PCV 10 by age, in children with updated vaccine schedule according to the National Immunization Program's immunization schedule was 83.3% (95% CI: 65.9 to 92.3%) against the vaccine's serotypes and 77.9% (95% CI: 41.0 to 91.7%) against the vaccine's related serotypes. In relation to the specific serotypes, the effectiveness was demonstrated for the two most common vaccine serotypes: 87.7% (95% CI: 60.8 to 96.1%) for serotype 14; 82.8% (95% CI: 23.8 to 96.1%) for serotype 6B and 82.2% (95% CI: 10.7 to 96.4%) for serotype 19A, this last serotype related to serotype 19F, which is included in the vaccine. A single dose used in the catch up for children from 12 to 23 months of age was effective for the serotypes included in the vaccine [68.0%: 95% CI: 17.6 to 87.6%]. Effectiveness for non-vaccine serotypes in the appropriate age to vaccination or catch up was not statistically significant. **Conclusions:** The main conclusion of this work is that pneumococcal conjugate vaccines have a high protection against vaccine serotypes for invasive pneumococcal disease and may also contribute to decrease the morbidity and mortality from this disease, when introduced routinely in the national immunization programs, particularly in low and middle income countries. This finding, together with the permanent assessment of the two vaccines on the market today (PCV-10 and PCV-13), may support the policies and decision making of introducing new vaccines in countries that have not yet introduced them.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, vaccine, epidemiology, pneumonia, immunization, children, health and hygiene.

I. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

A infecção por *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma importante causa de morbi-mortalidade em todo o mundo e se constitui em uma das prioridades em saúde pública mundial (MEETING OF THE IMMUNIZATION STRATEGIC ADVISORY GROUP OF EXPERTS, 2007)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em 2005, cerca de 1,6 milhões de mortes foram causadas por este agente; sendo que 0,7 a 1 milhão ocorrem em crianças menores de 5 anos, sendo a primeira causa de óbito entre as doenças imunopreveníveis (WORLDWIDE..., 2008; O'BRIEN, 2009), conforme pode ser observado na

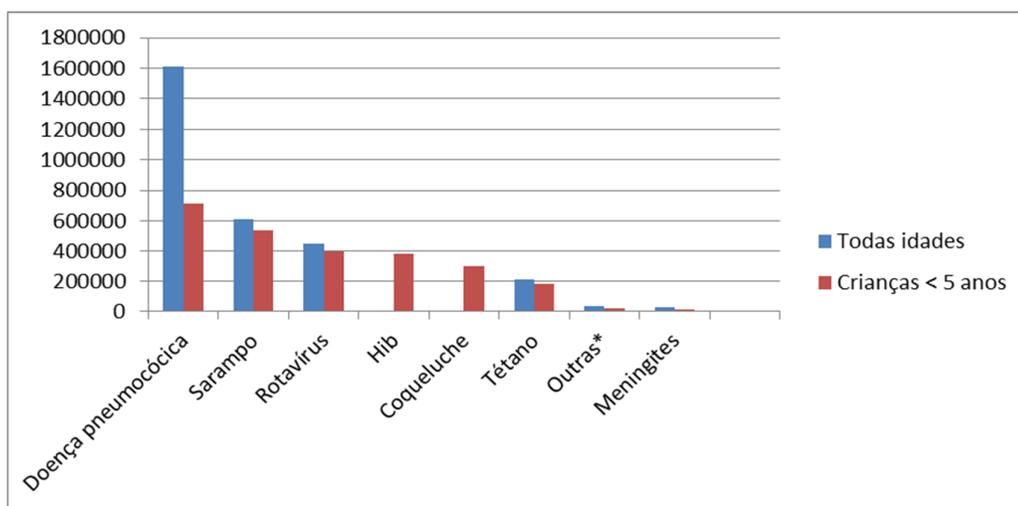


Figura 1.

* poliomielite, difteria e febre amarela. Fonte: WORLDWIDE..., 2008.

Figura 1. Mortalidade mundial por doenças preveníveis por imunização, 2005.

As crianças com até dois anos de idade, a população com mais de 60 anos e os portadores de doenças crônicas são os grupos mais afetados pela doença pneumocócica (PNEUMOCOCCAL..., 2007; FEDSON et al, 1994).

O pneumococo é um dos principais agentes causais de meningite e pneumonia, síndromes com um papel importante na mortalidade infantil (BLACK *et al*, 2000).

Os coeficientes de morbidade e mortalidade apresentam valores muito mais elevados nos países com baixa renda, mas é também um problema de saúde pública importante nos países desenvolvidos (WORLDWIDE..., 2008).

No Brasil, a meningite causada por *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*) era a mais frequente em crianças com idade entre três meses e três anos. A partir de 1999, após a introdução da vacina conjugada contra o *Hib* foi possível observar uma significativa e importante redução no coeficiente de incidência da meningite causada por este agente, que caiu de 1,22 em 1998 para 0,08 por 100.000 habitantes em 2009 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Desde então, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* passaram a ser os agentes mais identificados nos casos de meningite bacteriana. Os coeficientes de incidência de meningite por pneumococo na população brasileira estão em torno de 1 a 1,5 por 100.000 habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Em crianças menores de cinco anos, a meningite por *S. pneumoniae* tem elevada letalidade, superior a 30% (BRICKS; BEREZIN, 2006).

Dados do Sistema Único da Saúde (SUS), referentes ao ano de 2009, anterior à introdução da vacina anti-pneumocócica 10 valente (PCV-10), no Brasil, sinalizam a importância das pneumonias e meningites em crianças menores de cinco anos de idade. Naquele ano, ocorreram 434.268 hospitalizações por pneumonias e 11.059 por meningites nessa faixa etária. Do total de 79.470 óbitos em crianças menores que cinco anos, 4.326 (6%) foram classificados como óbitos por pneumonia. Entre 33.864 óbitos ocorridos em crianças menores de cinco anos que foram hospitalizadas, as pneumonias foram responsáveis por 8% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009a).

No Brasil, entre os anos de 2001 a 2009, o coeficiente médio de letalidade por todas as meningites de etiologia bacteriana foi 18,5%, enquanto que o coeficiente *por S. pneumoniae, N. meningitidis e Hib* foram 29,5%, 20,1% e 17,6%, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Pneumonia com empiema e/ou bacteremia, meningite, bacteremia febril e sepse constituem as principais manifestações da doença pneumocócica invasiva (DPI), definida como o isolamento de *S.pneumoniae* de sítios estéreis, tais como sangue, líquido, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido sinovial, etc (KNOLL *et al*, 2009).

O pneumococo também está associado a doenças não invasivas, denominadas doenças de mucosa. Aparece como causa frequente de pneumonia sem bacteremia, sendo a principal causa de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), com participação importante nos quadros clínicos mais graves. Otite média aguda (OMA), bronquite e sinusite são manifestações menos grave da infecção pneumocócica, porém muito mais frequentes (DE QUADROS, 2009).

Estudo de revisão sistemática para avaliar a carga da doença pneumocócica em crianças menores de cinco anos de idade na América Latina e Caribe, no período de 1990 a 2006, apontou que a estimativa anual de pneumonia, meningite e OMA causada pelo pneumococo nesta faixa etária variou entre 980.000 a 1.500.000, 2.600 a 6.800 e 980.000 a 1.500.000, respectivamente. Estima-se que 12.000 a 28.000 mortes por doença pneumocócica ocorram anualmente na região (VALENZUELA *et al*, 2009).

Com base em diferenças na composição da cápsula polissacarídica, que é importante fator de virulência da bactéria, mais de 90 sorotipos distintos de pneumococo já foram identificados, no entanto, cerca de 20 sorotipos são responsáveis por 80% das doenças pneumocócicas (HAUSDORFF *et al*, 2000).

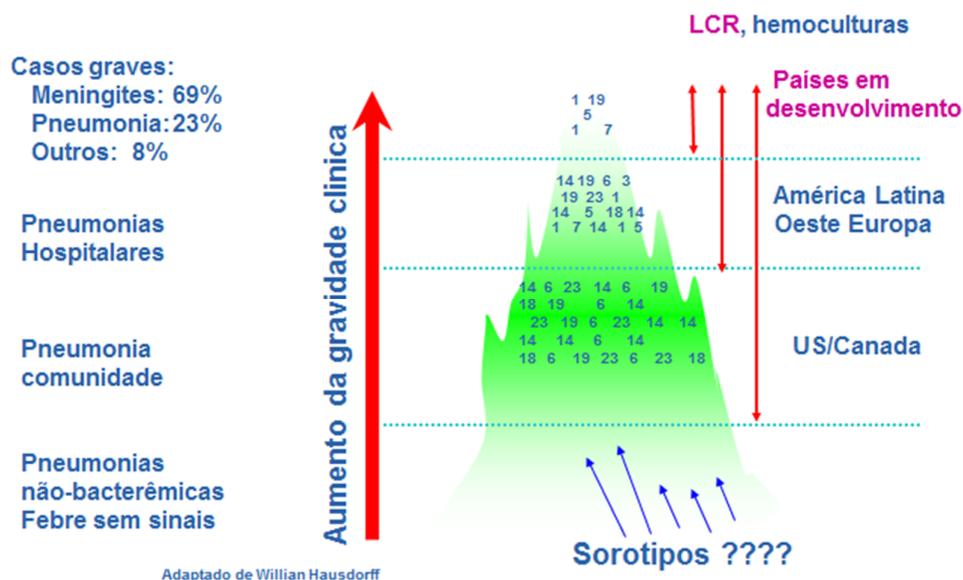
A bactéria é transmitida por contato com secreções respiratórias. A exposição à bactéria resulta frequentemente em colonização da nasofaringe sem causar doença. Essa colonização pode evoluir para doença, como resultado de disseminação por contiguidade para o ouvido médio ou seios paranasais, aspiração para o trato respiratório inferior ou invasão da corrente sanguínea (ALONSO DE VELASCO *et al*, 1995).

Além disso, indivíduos colonizados por *S. pneumoniae* são fonte de transmissão da bactéria na comunidade. A prevalência da colonização da nasofaringe pelo pneumococo varia de acordo com a região geográfica e as condições sócio-econômicas da população (BRUEGGEMANN *et al*, 2003).

A intensidade dos contatos interpessoais, com frequência em creches e escolas e tipos de grupos familiares, mostra-se muito importante para a colonização da nasofaringe, sendo observada tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento, como exemplo, na proporção de 14% a 52% das crianças nos EUA e em até 80% na Índia (WORLDWIDE..., 2008).

Neste sentido, os sorotipos prevalentes identificados variam com a idade do paciente, a síndrome clínica, a área geográfica e ao longo do tempo (HAUSDORFF *et al*, 2000; HAUSDORFF; FEIKIN; KLUGMAN, 2005).

A distribuição dos sorotipos causadores de pneumonias sem bacteremia não é bem conhecida devido às dificuldades para identificar o agente etiológico (BEALL, 2008), conforme pode ser observado na Figura 2.



Fonte: HAUSDORFF et al, 2000

Figura 2. Distribuição dos sorotipos de pneumococo, por gravidade da doença e região geográfica.

A resistência do pneumococo aos antimicrobianos, como beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), trimetoprim-sulfametoxazol, macrolídeos e quinolonas também constitui um problema crescente em todo o mundo, inclusive no Brasil. Particularmente em países em que o uso de antibióticos é amplo e indiscriminado, a presença de resistência constitui-se em problema de relevância ao acarretar aumento da letalidade e dos custos do tratamento (ROSSI *et al*, 2001; LAVAL *et al*, 2006; LEVIN *et al*, 2003).

Os sorotipos 14, 23F, 6B, 19A, 19F, 6A e 9V têm sido associados à não-susceptibilidade à penicilina (DI FABIO *et al*, 2001).

1.2 Vacinas anti-pneumocócicas

Durante décadas, a penicilina foi a droga de eleição para o tratamento das doenças pneumocócicas. Em função da disseminação das cepas resistentes do pneumococo à penicilina, as vacinas tornaram-se a principal forma de prevenção contra este microrganismo (BEALL, 2008).

1.2.1 Vacina anti-pneumocócica polissacarídica 23 valente (PPV-23)

A partir de 1977, foram licenciadas as vacinas anti-pneumocócicas compostas de polissacárides capsulares. A vacina anti-pneumocócica polissacarídica 23 valente (PPV-23) é indicada como agente imunizante contra infecções pneumocócicas causadas pelos 23 sorotipos de *S. pneumoniae* incluídos na vacina (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), os quais são responsáveis por cerca de 80 a 90% das doenças pneumocócicas graves, como pneumonia, meningite e bacteremia/septicemia (PLETZ *et al*, 2008).

Estudos clínicos demonstraram que a vacina polissacarídica é imunogênica na prevenção da DPI em jovens e adultos, tendo eficácia menor em idosos, entre 60 a 70%. A resposta imune aos polissacarídeos é independente de células T. A proteção é de curta duração e não há memória imunológica (não há resposta tipo “booster” a doses de reforço). Crianças menores de dois anos, que apresentam as maiores incidências de doença pneumocócica, não têm boa resposta a antígenos polissacarídicos, uma das grandes restrições do uso dessa vacina para esse grupo populacional (FEDSON, 1999).

A PPV-23 tem sido indicada para a população acima dos 60 anos, principalmente quando institucionalizada e para indivíduos de todas as idades com doenças crônicas. Essa vacina também é recomendada para crianças acima de 2 anos de idade e adultos, com alto risco de desenvolver doenças ou complicações decorrentes da infecção pneumocócica. Estão incluídos nesta categoria: idosos saudáveis (acima de 65 anos), crianças acima de dois anos e adultos com doenças crônicas como doenças cardiovasculares ou pulmonares, asplenia funcional ou anatômica, disfunção esplênica, anemia hemolítica hereditária, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, cirrose, diabetes mellitus, síndrome nefrótica e síndrome da imunodeficiência adquirida, além de transplantes de órgãos e outros

estados clínicos associados à imunossupressão (FELDMAN; ANDERSON, 2014).

Os níveis de anticorpos para a maioria dos antígenos permanecem elevados por pelo menos cinco anos, em adultos saudáveis. Em algumas pessoas, os anticorpos reduzem-se aos níveis de pré-vacinação, em um período de 10 anos. Em crianças, a queda dos níveis de anticorpos pode ser mais rápida. Especialmente em crianças esplênicas, com anemia hemolítica hereditária ou com síndrome nefrótica, o declínio dos títulos de anticorpos aos níveis pré-vacinação pode ocorrer em 3 a 5 anos. Portanto, a eficácia dessa vacina é dependente da idade e do estado imunológico do indivíduo (ROBBINS *et al*, 1983).

Buscando melhorar a imunogenicidade das vacinas anti-pneumocócicas e devido à importância da sua utilização ser iniciada precocemente em crianças a partir de dois meses de idade, uma vez que grande porcentagem dos casos de DPI se concentra nessa faixa de idade, apresentando letalidade acima de 30% e sequelas graves em mais de 40% dos casos, as vacinas anti-pneumocócicas conjugadas foram desenvolvidas (HSU *et al*, 2009; KLEIN, 1981; WILLIAMS *et al*, 2002). Outro ponto a ser considerado para o seu desenvolvimento foi a necessidade de que a duração da imunidade conferida por essa vacina seja duradoura.

1.2.2 Vacinas anti-pneumocócicas conjugadas (PCV)

A partir da década de 2000 começaram a surgir as PCV. Para a composição dessas vacinas têm sido considerados os sorotipos de maior relevância epidemiológica na distribuição das doenças pneumocócicas no mundo (JOHNSON *et al*, 2010) (Figuras 3, 4 e 5).

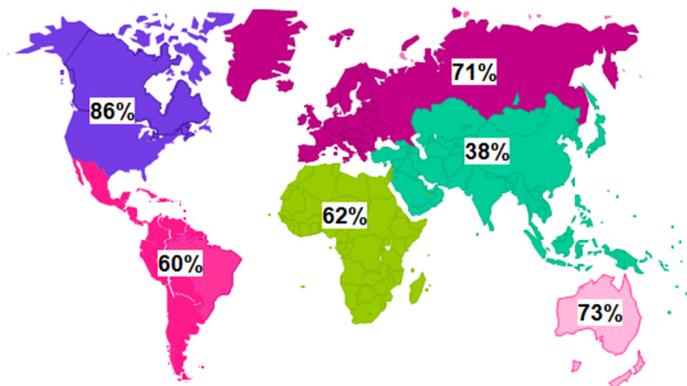


Figura 3. Estimativa da proporção de doença pneumocócica causada pelos sorotipos incluídos na PCV-7
 Fonte: JOHNSON et al, 2010

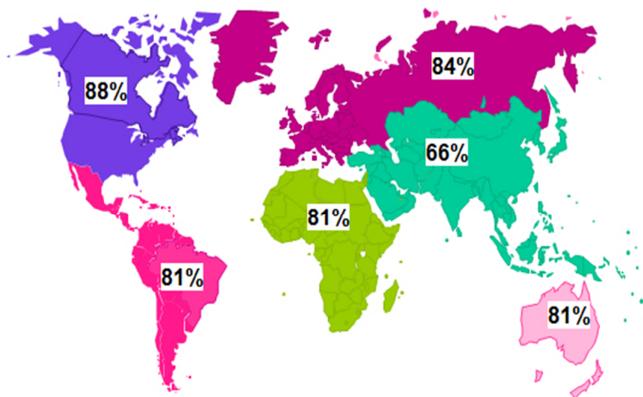


Figura 4. Estimativa da proporção de doença pneumocócica causada pelos sorotipos incluídos na PCV-10.
 Fonte: JOHNSON et al, 2010.

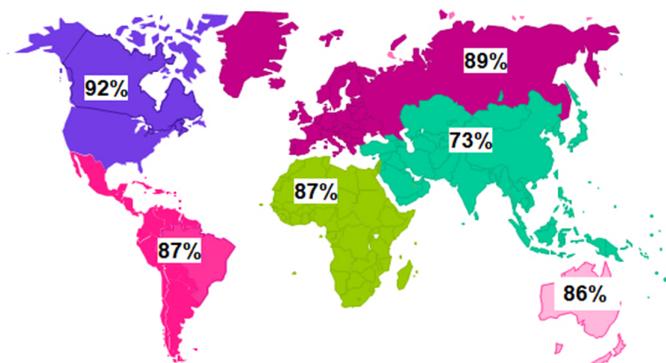


Figura 5. Estimativa da proporção de doença pneumocócica causada pelos sorotipos incluídos na PCV-13.
 Fonte: JOHNSON et al, 2010

A conjugação dos polissacarídeos a proteínas carreadoras resulta em resposta imune dependente de células T ao polissacarídeo, induzida pela proteína conjugada. Crianças menores de 2 anos respondem adequadamente às vacinas conjugadas, que induzem memória imunológica. Entretanto, a conjugação dos polissacarídeos às proteínas tem restrições: grande quantidade de proteína carreadora pode comprometer a resposta imune ao polissacarídeo. Para garantir resposta imune ótima aos polissacarídeos capsulares, apenas um número limitado de sorotipos bacterianos pode ser incluído em uma vacina conjugada, por dificuldade no seu desenvolvimento e fabricação (PNEUMOCOCCAL..., 2014).

1.2.2.1 Vacina anti-pneumocócica conjugada 7 valente (PCV-7)

A PCV-7, desenvolvida pelo Laboratório Wyeth, foi licenciada a partir de 2000, sendo recomendada para crianças a partir dos dois meses de idade. É composta por sete antígenos pneumocócicos conjugados à proteína diftérica não tóxica (CRM₁₉₇), que induz em resposta imune T célula dependente, caracterizada por ser imunogênica em crianças menores de 2 anos e por induzir a memória imunológica (BLACK *et al*, 2000).

Contém os seguintes sorotipos: 4,6B, 9V, 14, 18C,19F y 23F, responsáveis por 65-80% das doença invasivas por *S. pneumoniae* que ocorrem nos países desenvolvidos (WHO..., 2007) e 65% das OMA's em crianças menores de 6 anos nos EUA (NUORTI; WHITNEY, 2010). A vacina confere proteção cruzada parcial contra o sorotipo 6A, não incluído na vacina, mas que é antigenicamente relacionado ao 6B (PNEUMOCOCCAL..., 2007).

A vacina oferece também proteção contra a maioria dos sorotipos associados à resistência aos antimicrobianos (sorotipos 14, 6A, 6B, 9V, 19F e 23F) (NUORTI; WHITNEY, 2010).

Desses sorotipos, os mais importantes no Brasil são o sorotipo 14, que apresenta maior prevalência e é responsável por cerca de 30% das infecções invasivas em pediatria e o sorotipo 6B, o segundo mais frequente nessa população (ALVARES *et al*, 2011).

A PCV-7 também foi indicada para crianças de 2 a 5 anos, idade com alto risco de apresentar infecções pneumocócicas: antecedentes de pneumonia, portadores de asplenia funcional ou cirúrgica, tumores hematológicos e outros cânceres generalizados, diabetes mellitus, doenças crônicas hepáticas, cardiovasculares, pulmonares e renais, hemoglobinopatias e imunodeficiências adquiridas ou congênitas, receptoras de órgãos, pacientes com tratamento imunossupressor (DURANDO *et al*, 2013).

Pode ser administrada concomitantemente com outras vacinas já incluídas nos calendários de vacinação infantil, como a vacina tríplice bacteriana (vacina contra difteria- tétano-*pertussis* de antígenos de células inteiras *B. pertussis* - DTP), vacina contra hepatite B (HBV), vacina contra *H. influenzae* tipo b (Hib), vacina inativada contra poliomielite (VIP) e vacina oral contra poliomielite (VOP), mostrando boa tolerância também em crianças de risco como os prematuros (ADAM; FEHNLE, 2008).

Após o licenciamento e utilização rotineira da PCV-7, foi demonstrada, nos diferentes países que passaram a utilizá-la, uma expressiva redução do impacto da doença, não só na população vacinada, mas também em diferentes faixas etárias não contempladas pela vacinação, revelando o grande potencial dessa vacina em induzir imunidade coletiva, por meio da redução do estado de portador nasofaríngeo dos sorotipos de pneumococos incluídos na vacina (BLACK *et al*, 2000; ISAACMAN; MCINTOSH; REINERT, 2010).

Para licenciamento de novas vacinas conjugadas contra o pneumococo, a OMS estabeleceu critérios para a definição da composição de sorotipos, bem como os parâmetros de segurança, imunogenicidade e não interferência com outras vacinas do calendário vacinal, tendo como base a comparação de níveis de anticorpos induzidos e sua funcionalidade. Desta forma, as novas vacinas devem cumprir critérios de não inferioridade em relação à PCV-7. O nível sérico de anticorpos IgG (Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay - ELISA) necessários para conferir proteção é de no mínimo 0.35mcg/ml. Além destes parâmetros, há necessidade de demonstração de memória imunológica, isto é, apresentação de anticorpos funcionais com atividade opsonofagocítica (cut-off 1:8) (CHERIAN, 2007).

1.2.2.2 Vacina anti-pneumocócica conjugada 10 valente (PCV-10)

Duas novas vacinas foram licenciadas a partir dessas premissas: a vacina anti-pneumocócica conjugada 10 valente (PCV-10) e vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV-13).

A PCV-10, desenvolvida pelo Laboratório GlaxoSmithKline Biologicals (GSK), foi licenciada em 2009, está indicada para crianças de dois meses a menores de dois anos de idade, sendo constituída por 10 (dez) sorotipos de pneumococos (1,4,5,6B,7F,9V, 14, 18C, 19F, 23F) (ASSESSMENT REPORT, 2009).

Os sorotipos de pneumococos incluídos na PCV-10 representam 70% a 80% daqueles que causam DPI e OMA em crianças na América Latina (BARDACH *et al*, 2011).

A avaliação da eficácia potencial contra a DPI (incluindo sepse, meningite, pneumonia bacterêmica e bacteremia) e otite média por *S. pneumoniae* foi baseada na comparação das respostas imunes aos sete sorotipos comuns entre a PCV-10 e a PCV-7, para a qual a eficácia protetora foi anteriormente avaliada. (VESIKARI *et al*, 2009).

A PCV-10 é conjugada à proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável (HiNT) em 8 sorotipos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 23F) e aos toxóides tetânico e diftérico nos demais (18C E 19F) (VESIKARI *et al*, 2009).

Após o esquema completo, a soro conversão para todos os 10 sorotipos é maior que 90% em crianças saudáveis. A porcentagem de indivíduos vacinados que atingiram o limite para os três sorotipos adicionais (1, 5 e 7F) da PCV-10 foi respectivamente 97,3%, 99,0% e 99,5% e foi pelo menos tão boa como a resposta agregada da PCV-7 contra os 7 sorotipos comuns (95,8%). (VESIKARI *et al*, 2009; BERMAL *et al*, 2009; CHEVALLIER *et al*, 2009). A duração da proteção após vacinação ainda não é conhecida, entretanto já foi demonstrada a persistência de anticorpos por pelo menos 4 anos e com efeito de resposta anamnésica após dose de desafio (PRYMULA *et al*, 2013).

A PCV-10 pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes: HBV, VOP, VIP, vacina contra varicela, vacina conjugada anti-meningocócica do sorogrupo C (conjugada com CRM₁₉₇ e toxóides tetânico (TT) e vacina contra rotavírus ou combinadas: DTP, Vacina contra difteria-tétano-*pertussis* acelular (DTPa), vacina pentavalente (DTP-HBV-IPV/Hib), vacina pentavalente acelular (DTPa-HBV/Hib) e vacina tríplice viral - contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR) (VESIKARI *et al*, 2009; BERMAL *et al*, 2009; CHEVALLIER *et al*, 2009).

Nenhum aumento na incidência ou na gravidade das reações adversas tem sido observado com doses subsequentes do ciclo de vacinação primária (VESIKARI *et al*, 2009; BERMAL *et al*, 2009; CHEVALLIER *et al*, 2009).

1.2.2.3 Vacina anti-pneumocócica conjugada 13 valente (PCV-13)

A PCV-13 foi licenciada em 2010 pelo laboratório Pfizer para ser utilizada em substituição a PCV-7. Protege contra os 13 tipos de pneumococo (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F já presentes PCV-7) e mais 6 sorotipos (1,3,5,6A,7F e 19A), causadores da meningite, pneumonia e otite média aguda que mais atingem as crianças em todo o mundo. Tanto a PCV-7 como a PCV-13 usam o CRM₁₉₇ (BRYANT *et al*, 2010; ESPOSITO *et al*, 2010).

A PCV-13 pode ser administrada com qualquer uma das seguintes vacinas: DTP, DTPa, Hib; VIP, VOP, HBV; vacina meningocócica C (conjugada); MMR e varicela (LICENSURE..., 2010).

1.2.2.4 Vacina anti-pneumocócica conjugada 9 valente (PCV-9) e Vacina anti-pneumocócica conjugada 11 valente (PCV-11)

Duas vacinas começaram a ser desenvolvidas: vacina anti-pneumocócica conjugada 9 valente (PCV-9) e vacina anti-pneumocócica conjugada 11-valente (PCV-11), no entanto, seus desenvolvimentos foram interrompidos pelos produtores para dar prioridade ao desenvolvimento da PCV-10 e PCV-13.

A PCV-9 contém todos os sorotipos incluídos na PCV-7 mais os sorotipos 1 e 5, frequentemente isolados de crianças com doenças invasivas na América Latina, alguns países da África, Israel e Índia, foi conjugada a CRM₁₉₇. O desenvolvimento dessa vacina foi descontinuado pelos produtores que deram prioridade às vacinas PCV-10 (GSK) e PCV-13 (Wyeth) (POOLMAN *et al*, 2013).

A PCV-11 contém todos os sorotipos incluídos na PCV-10 mais o sorotipo 3. A proteína D da superfície celular do HiNT foi utilizada na conjugação ao polissacarídeo em uma vacina 11-valente desenvolvida pela GSK. O desenvolvimento dessa vacina foi interrompido pelo produtor, que

deu prioridade à PCV-10 (OOSTERHUIS-KAFEJA; BEUTELS; VAN DAMME, 2007).

Outra PCV-11, produzida pela Sanofi Pasteur, os toxóides tetânico e diftérico foram usados como proteínas carreadoras. Esta vacina teve o seu processo de desenvolvimento interrompido pelo produtor.

Na tabela 1, pode-se observar o cenário de introdução das vacinas anti-pneumocócicas nas Américas.

Tabela 1. Introdução das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas (PCV) nas Américas, por país, ano de implantação e tipo de PCV utilizada.

País	Ano de Introdução	PCV utilizada no ano da introdução	PCV em uso atual
Estados Unidos	2000	PCV-7	PCV-13
Canada	2002	PCV-7	PCV-13
Bermuda	2003	PCV-7	PCV-10
Costa Rica	2007	PCV-7	PCV-13
Guiana Francesa	2008	PCV-7	PCV-13
Uruguai	2008	PCV-7	PCV-13
Barbados	2009	PCV-7	PCV-10
Ilhas Cayman	2009	PCV-7	PCV-10
Colômbia	2009	PCV-10	PCV-10
Peru	2009	PCV-7	PCV-10
Aruba	2010	PCV-7	PCV-10
Brasil	2010	PCV-10	PCV-10
Equador	2010	PCV-7	PCV-10
El Salvador	2010	PCV-7	PCV-13
Nicarágua	2010	PCV-13	PCV-13
Panamá	2010	PCV-7	PCV-13
Guiana	2011	PCV-13	PCV-13
Honduras	2011	PCV-13	PCV-13
Argentina	2012	PCV-13	PCV-13
Bahamas	2012	PCV-13	PCV-13
Guatemala	2012	PCV-13	PCV-13
Trinidad & Tobago	2012	PCV-10	PCV-10
República Dominicana	2013	PCV-13	PCV-13
Peru	2011	PCV-10	PVC-10
Paraguai	2011	PCV-10	PVC-10
Chile	2011	PCV-10	PVC-10
Jamaica	2011	PCV-10	PVC-10

Fonte: Informação pessoal Lúcia Helena de Oliverira, OPAS, 2014

Espera-se, portanto, que a utilização das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas de forma universal nos programas de imunizações possa contribuir para a elevada proteção direta em lactentes e crianças menores contra DPI, mas também que haja uma proteção global contra as DPI, ou seja, que haja um impacto na diminuição da circulação dos sorotipos vacinais, dos sorotipos relacionados à vacina e que a possível substituição de sorotipos não incluídos na vacina, não tragam aumento da doença em determinada comunidade (WHITNEY; GOLDBLATT; O'BRIEN, 2014).

Dois pontos adicionais também devem ser avaliados, se haverá proteção coletiva (proteção de rebanho) em crianças maiores e adultos que não foram contemplados diretamente com a imunização e se haverá proteção robusta contra doenças de mucosas, como as pneumonias e as OMA (LOO *et al*, 2014).

1.3 Eficácia das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas

Ensaio clínico, pesquisa clínica ou estudo clínico é qualquer investigação em seres humanos com o intuito de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos e/ou outros efeitos de um produto, e/ou de identificar qualquer evento adverso a este(s), com o objetivo de averiguar sua segurança (reações locais e sistêmicas) e/ou eficácia (proteção contra a doença-alvo) (JADAD; ENKIN, 2007).

Os ensaios clínicos são realizados para avaliação da eficácia (proteção contra a doença-alvo) e segurança (reações locais e sistêmicas) de um novo produto; nova formulação ou combinação de produtos ou nova indicação clínica para um produto já existente. Podem avaliar o efeito terapêutico (drogas) ou profilático (vacinas). Eficácia refere-se, portanto, à obtenção de resultados clínicos favoráveis quando os participantes do estudo são submetidos a condições controladas de um experimento.

Envolvem, numa primeira etapa – Fase I, a avaliação da tolerância/segurança da vacina, em um número restrito de voluntários saudáveis; a partir de resultados satisfatórios nesta primeira etapa, passa-se a

uma segunda etapa – Fase II – onde são realizados testes em voluntários, ainda em número restrito, para avaliar a eficácia terapêutica; o sucesso nesta fase permite que se passe à Fase III, onde são realizados estudos ampliados, para determinação do risco-benefício da proteção da vacina. Na fase IV acompanha-se o produto já no mercado.

Os ensaios clínicos representam os “melhores cenários” à proteção que uma vacina possa oferecer sob condições controladas e são requeridos antes do licenciamento de uma nova vacina (Winberg G, Szilagyi P, 2010). O desenho desse tipo de estudo geralmente é feito conforme figura abaixo:

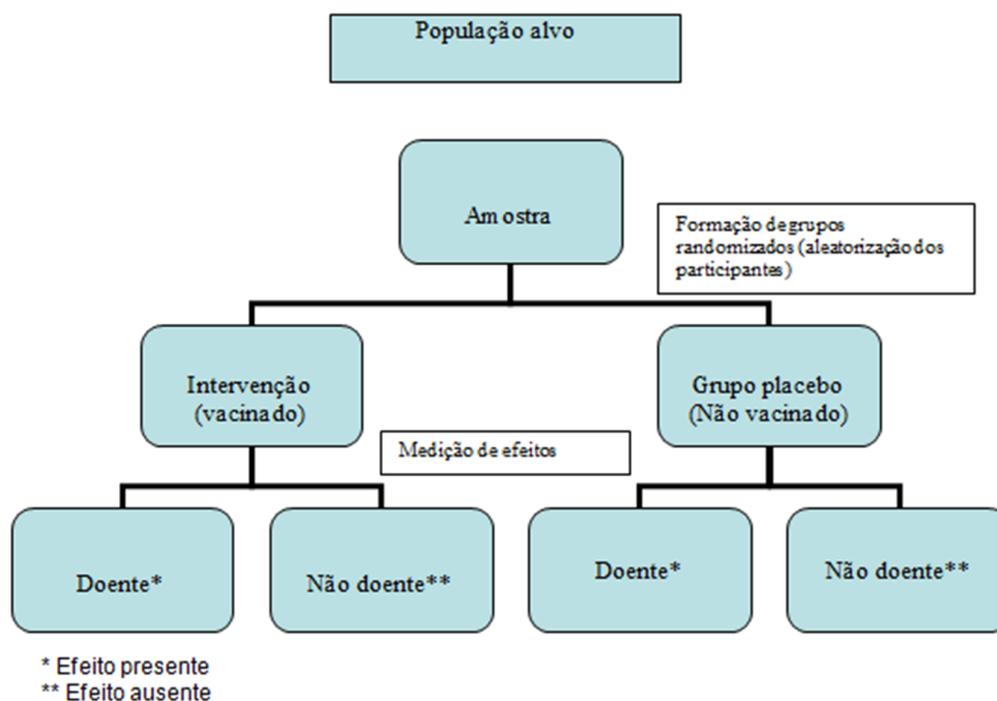


Figura 6. Representação do desenho de um ensaio clínico para avaliação da eficácia de uma nova vacina

A medida utilizada para avaliação da eficácia é 1 – Risco Relativo.

Nos ensaios clínicos há dois tipos de análise: por protocolo, quando são retirados das análises os dados os participantes do estudo que não cumpriram o protocolo da pesquisa e a análise de intenção de tratar, quando se prevê a avaliação com base na “intenção de tratamento” do

paciente, ou seja, com base no tratamento originalmente planejado e não no tratamento efetivamente administrado. Isto significa que os pacientes alocados a um determinado grupo de tratamento devem ser seguidos, avaliados e analisados como membros do grupo original específico, independentemente de sua aderência ao curso de tratamento planejado (GLOSSARY...2014). Em relação às vacinas, são considerados os voluntários que completaram o esquema primário de vacinação estipulado e (por protocolo) aqueles não receberam todas as doses recomendadas (por intenção de tratar).

1.3.1 Eficácia das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas na prevenção de doença invasiva

Os resultados dos principais ensaios clínicos das PCV apresentam como desfecho as DPI, conforme apresentação na Tabela 2.

Tabela 2. Eficácia das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas (PCV-7, PCV-9 e PCV-10) na prevenção de doença pneumocócica invasiva, em ensaios clínicos controlados.

Análise	Eficácia (IC95%)			
	Contra sorotipos incluídos na vacina		Contra todos os sorotipos de pneumococos	
	Por protocolo	Intenção de tratamento	Por protocolo	Intenção de tratamento
Kaiser Permanente, EUA (PCV-7) 4 doses - 2, 4, 6 e 12-15 meses). [Black, 2000]	97,4% (82,7 - 99,9%)	93,9% (79,6 - 98,5%)		89,1% (73,7 - 95,8%)
Índios americanos (PCV-7) nº doses de acordo c/ idade da criança: < 7 meses: 4 doses; 7-11 meses: 3 doses; 12 - 23 meses: 2 doses 8.292 crianças [O'Brien, 2003]	< 7 meses: 76,8% (-9,4 - 95,1%) < 24 meses: 81,7% (16,3 - 96%)	< 7 meses: 82,6% (21,4 - 96,1%) < 24 meses: 86,4% (40,3 - 96,9%)	< 24 meses: 54,1% (-13,6 - 81,5%)	< 7 meses: 52,1% (-6,6 - 78,5%) < 24 meses: 46,3% (-16,5 - 75,3%)
África do Sul (PCV-9) 3 doses - 6, 10 e 14 semanas 39.836 crianças [Klugman, 2003]	HIV negativas: 85% (32 - 98%) HIV positivas: 65% (24 - 86%)	Todas as crianças: 72% (46 - 87%) HIV negativas: 83% (39 - 97%) HIV positivas: 65% (24 - 86%)		Todas as crianças: 50% (23 - 68%) HIV negativas: 42% (-28 - 75%) HIV positivas: 53% (21 - 73%)
Gambia trial, (PCV-9) doses - 2, 4 e 6 meses 17.437 crianças [Cutts, 2005]	77% (51 - 90%)	71% (46 - 86%)	50% (21 - 69%)	45% (19 - 62%)
COMPAS (PCV-10) 4 doses - 2, 4, 6 e 12-15 meses [W.Tregnaghi, 2014]	100 % (74,3-100%)	100% (77,3-100%)	NC	-99% (-989,6- 63,5%)

*NC não calculado

Fonte: adaptado de BLACK *et al*, 2000; O'BRIEN *et al*, 2003; KLUGMAN *et al*, 2003; CUTTS *et al*, 2005; TREGNAGHI *et al*, 2014.

Estudo de metanálise realizado a partir de quatro ensaios clínicos controlados, randomizados sugere que a PCV tem alta eficácia 88% (IC95%: 73% - 94%) na proteção contra DPI causada por sorotipos incluídos na vacina. A vacina também reduziu a incidência de doença invasiva causada por todos os sorotipos, apresentando eficácia de 66%

(IC95%: 46% - 79%) (LUCERO *et al*, 2004). Não foi observado nenhum efeito na DPI causada por sorotipos não-incluídos na vacina (BLACK *et al*, 2000; LUCERO *et al*, 2004).

Nesses estudos, verificou-se que a duração da proteção contra DPI causada por sorotipos incluídos na vacina é de pelo menos 2 a 3 anos após a imunização básica no primeiro ano de vida (BLACK *et al*, 2000; LUCERO *et al*, 2004). No entanto, dados de imunogenicidade e a experiência com outras vacinas conjugadas sugerem que a proteção dessa vacina seja mais duradoura (PNEUMOCOCCAL..., 2007).

Estudo realizado na Finlândia mostrou alta eficácia da PCV-10 contra DIP quando administrado diferentes esquemas: '3+1', (3 doses no primeiro ano de vida e reforço no 2º ano (100%, IC95%: 83 – 100%) e '2 + 1' (2 doses no primeiro ano de vida e reforço no 2º ano (58%, IC95%:58-100%). Pela primeira vez, a eficácia do esquema '2 + 1' utilizado em lactentes, foi confirmada em um ensaio clínico (PALMU *et al*, 2013).

No primeiro estudo realizado para avaliar a eficácia da PCV-10 contra DPI na América Latina - Clinical Otitis Media and Pneumonia Study (COMPAS), identificou-se que a vacina tem elevada eficácia contra os sorotipos incluídos na vacina (100%, IC95%: 77-100%) (Tabela 2), demonstrando efeito protetor contra DPI (TREGNAGHI *et al*, 2014).

1.3.2. Eficácia das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas na prevenção de pneumonias

A avaliação da eficácia das vacinas na prevenção da pneumonia pneumocócica é limitada pela ausência de método sensível e específico para estabelecer a etiologia da doença nos casos de pneumonia sem bacteremia (WHO..., 2007). Assim, alguns estudos tentaram estabelecer a eficácia das PCV na prevenção de pneumonias em geral (todas as causas) (LOO *et al*, 2014).

Nos ensaios clínicos realizados com as PCV-7e PCV-9, a eficácia das PCV variou na dependência da definição de pneumonia (Tabela 3), tendo sido demonstrado efeito protetor consistente contra “pneumonia com confirmação radiológica”, em países de baixa, média e alta renda, com situações epidemiológicas diversas (frequências de infecção por HIV, malária e mortalidade infantil bastante variável), na América do Norte, África e Ásia (O'BRIEN, 2009).

Não foi demonstrada a eficácia das PCV na prevenção de “pneumonia diagnosticada clinicamente” (sem confirmação radiológica), provavelmente devido à baixa especificidade do diagnóstico.

Tabela 3. Eficácia das vacinas anti-pneumocócicas conjugadas (PCV-7, PCV-9 e PCV-10) na prevenção de pneumonias (todas as causas) em crianças, em ensaios clínicos controlados.

Pneumonia	Eficácia (IC95%)			
	com confirmação radiológica		diagnóstico clínico	
	Por protocolo	Intenção de tratamento	por protocolo	Intenção de tratamento
Kaiser Permanente, EUA (PCV-7)	RX: condensação, empiema ou infiltrado parenquimatoso			
4 doses - 2, 4, 6 e 12-15 meses 37.868 crianças [Black, 2002]	20,5% (4,4 – 34%)	17,7% (4,8 - 28,9%)	4,3% (-3,5 - 11,5%)	6% (-1,5 – 11%)
	Análise do RX de acordo com critério OMS			
Kaiser Permanente, [Hansen, 2006] PCV-7	30,3% (10,7 – 45,7%)	25,5% (6,5; 40,7)		
África do Sul (PCV-9)		Todas crianças: 17% (4 – 28%)		
(3 doses - 6, 10 e 14 semanas 39.836 crianças [Klugman, 2003]	HIV negativas: 25% (4 – 41%)	HIV negativas: 20% (2 -35%) HIV positivas: 13% (-7 – 29%)		
Gâmbia (PCV-9)	37% (27 - 45%)	36% (27 - 43%)	7%(1 – 12%)	6% (1 -11%)
(3 doses) 17.437 crianças [Cutts, 2005]				
Filipinas, PCV-11			Critério definido pela OMS (tosse e taquipnéia):	
doses 12.191 crianças [Lucero, 2009]	3-23 meses: 22,9% (-1,1 - 41,2%) 3-11 meses: 34% (4,8- 54,3%) 12-23 meses: 2,7% (-43,5-34%)	< 12 meses: 19,8% (-8,8; 40,8) < 2 anos: 16% (-7,3; 34,2)	0,1% (-9,4; 8,7)	
COMPAS (PCV10)				
4 doses - 2, 4, 6 e 12-15 meses 24.000 crianças [W.Tregnaghi. 2014]	25.7% (8.4 -39,6%)	23.4 (8,8-35,7%)	6,7% (0,7-12,3%)	7,3% (2,1 – 12,3%)

Fonte: adaptado de BLACK *et al*, 2002; HANSEN *et al*, 2006; KLUGMAN *et al*, 2003; CUTTS *et al*, 2005; LUCERO *et al*, 2004; TREGNAGHI *et al*, 2014).

Na tabela 3, pode-se ter uma visão geral dos diferentes tipos de PCV na proteção contra pneumonias. Apesar dos estudos não serem metodologicamente comparáveis, em termos de população estudada, os critérios de inclusão e definição de caso, os dados demonstram que não há diferenças entre as vacinas na proteção contra as pneumonias, parecendo não aumentar a eficácia vacinal, com o aumento de sorotipos incluídos na vacina.

No estudo com a PCV-7, realizado na Califórnia (Kaiser Permanente), a análise com estratificação por idade não demonstrou efeito protetor contra pneumonia em crianças maiores de 2 anos (Tabela 4).

Tabela 4. Eficácia da PCV-7 na prevenção de pneumonia com confirmação radiológica, estratificada por idade, em ensaio clínico controlado.

Idade	Análise por protocolo IC95%)	Análise por Intenção de tratamento IC95%)
< 12 meses	24,3% (4,1 – 40,2%)	32,2% (3,3 – 52,5%)
< 24 meses	22,7% (8,7 – 34,5%)	23,4% (5,2 – 38,1%)
≥ 24 meses	-6,1% (-43,7 – 21,7%)	9,1% (-30,9 – 36,8%)

Fonte: adaptado de BLACK et al, 2002.

Possíveis explicações para esse resultado são a maior participação dos sorotipos não-vacinais (particularmente o sorotipo 1) e de outros patógenos, como *Mycoplasma pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, na etiologia da pneumonia sem bacteremia em crianças maiores de dois anos e a diminuição da imunidade ao longo do tempo após a vacinação (HAUSDORFF; DAGAN, 2008). Esse resultado apontou a importância de inclusão desse sorotipo, tanto na PCV-10 como na PCV-13.

Estudo de metanálise realizado com dois estudos randomizados (BLACK et al, 2002; KLUGMAN et al, 2003) sugeriu que PCV pode levar a redução de 22% nas pneumonias com confirmação radiológica em crianças menores de 2 anos, sendo que o efeito protetor deve se situar entre 11% e 31% (LUCERO et al, 2004).

1.3.3 Eficácia das vacinas conjugadas anti-pneumocócicas na proteção contra otite média aguda (OMA)

A OMA é uma inflamação do ouvido médio e apresenta um início rápido dos sinais e sintomas como dor de ouvido, febre, irritabilidade, anorexia, vômito, sendo diagnosticada em mais de cinco milhões de crianças por ano nos Estados Unidos, antes da introdução da PCV-7. Estimava-se que no momento em que as crianças alcançassem dois anos de idade, todas as crianças daquele país teriam tido um total de 9,3 milhões de episódios de OMA e que, aproximadamente 17% dessas crianças teriam três ou mais episódios de OMA durante um período de seis meses (BERMAN, 1995).

Dois ensaios clínicos controlados, randomizados, cegos, conduzidos na Finlândia (FinnOM trial) (ESKOLA *et al*, 2001; KILPI *et al*, 2003; PALMU *et al*, 2004) e na Califórnia, EUA (Kaiser Permanente trial) (BLACK *et al*, 2000; FIREMAN *et al*, 2003) avaliaram a eficácia da PCV-7 (4 doses, administradas aos 2, 4, 6 e 12 a 15 meses de idade) na prevenção de OMA em crianças. Outro estudo avaliou a eficácia da PCV-11 conjugada à proteína D do *Haemophilus* (4 doses, aos 3, 4, 5 e 12 a 15 meses) na prevenção de OMA (PRYMULA *et al*, 2006; O'BRIEN *et al*, 2009b). A Tabela 5 mostra um resumo dos resultados desses estudos.

Tabela 5. Eficácia das vacinas anti-pneumocóccicas conjugadas (PCV-7 e PCV-11) na prevenção de otite média aguda (OMA) em crianças, em ensaios clínicos controlados.

Vacina estudada	PCV-7				PCV-11	
	Kaiser Permanente (EUA), 1995-99 [Fireman, 2003]		FinnOM trial (Finlândia)		POET trial (República Tcheca / Eslováquia), 2000-2002 [Prymula, 2006]	
Ensaio clínico, local e data						
Tipo de análise	por protocolo* (IC95%)	Intenção de tratamento** (IC95%)	1995-99 Seguimento até 2 anos de idade [Eskola, 2001] por protocolo (IC95%)	1999-2001 De 2 a 4-5 anos de idade [Palmu, 2004] Intenção de tratamento (IC95%)	"per protocolo" (IC95%)	Intenção de tratamento
OMA pelos sorotipos <i>S. pneumoniae</i> incluídos na vacina			57% (44 - 67%)		1º episódio: 52,6% (35 - 65,5%)	1º episódio: 52,6% (36,1- 64,9%); qualquer episódio OMA: 57,6% (41,4 - 69,3%)
OMA pneumocócica (todos os sorotipos)			34% (21 - 45%)			51,5% (36,8 - 62,9%)
OMA (todas as causas)	6,6% (4,3 - 8,8%)	5,8% (3,7 - 7,9%)	6% (-4 - 16%)	8% (-2 - 16%)		33,6% (20,8 - 44,3%)
OMA por <i>Haemophilus influenzae</i> (Hi) e H. Influenzae não tipável (HiNT):			-11% (Hi) (-34 - 8%)		1º episódio HiNT 31,1% (-3,7 - 54,2%)	1º episódio HiNT 32,7% (0,77 - 54,3%)
Consultas médicas por OMA	7,8% (5,4- 10,2%)	7% (4,7 - 9,1%)				
OMA recorrente	3-4 episódios: 10% (7 - 13%) ≥10 episódios: 26% (12 - 38%)	9% (4 - 14%)	16% (-6 - 35%)	18% (1 - 32%)		56% (-1,9 - 80,7%)
Colocação de tubo de ventilação	24,2% (11,7 - 35%)	23,2% (11,3 - 33,5%)	4% (-19 - 23%)	39% (4 - 61%)		60,3% (-26,7- 87,5%)
Prescrição de antibióticos	5,7% (4,2 - 7,2%)	5,4% (4,0 - 6,7%)				
Prescrição de ATB de 2ª linha	13,3% (9,9 - 16,5%)	12,6% (9,6 - 15,6%)				

* Análise por protocolo: só as crianças com imunização completa, observação iniciado após a 3ª dose da vacina

** Análise por intenção de tratamento: todas as crianças, observação iniciada após a 1ª dose da vacina

Fonte: adaptado de FIREMAN *et al*, 2003; ESKOLA *et al*, 2001; PALMU *et al*, 2004; PRYMULA *et al*, 2006.

No estudo americano de acordo com a Tabela 5, a eficácia da PCV-7 contra episódios de OMA de todas as causas foi aproximadamente 8% em crianças menores de 2 anos de idade e não foi observada redução significativa dos episódios de OMA em crianças maiores de 2 anos de idade: eficácia em crianças < 1 ano de idade foi 8,2% (IC95%: 5,1 – 11,1%); em crianças de 1 a 2 anos de idade foi 8,7% (IC 95%: 5,8 – 11,6%) e em crianças maiores de 2 anos de idade foi 3,7% (IC 95%: -1,8 – 8,8%) (FIREMAN *et al*, 2003).

No estudo conduzido na Finlândia, conforme Tabela 5, a eficácia da vacina PCV-7 contra episódios de OMA causados pelos sorotipos incluídos na vacina foi 57% (IC 95%: 44 – 67%). Houve, também, redução de 51% (IC 95%: 27 – 67%) na frequência de episódios de OMA causados por sorotipos relacionados aos sorotipos incluídos na vacina (6A, 9N, 18B, 19A e 23A). Por outro lado, houve aumento de 33% (eficácia da vacina -33%, IC95%, - 80 – 1%) dos episódios de OMA causados por sorotipos de pneumococos não incluídos na vacina e aumento estatisticamente não significativo de 11% (eficácia -11%, IC95%, - 34 – 8%) dos episódios de OMA causados por *H. influenzae* (ESKOLA *et al*, 2001).

A PCV-7 com a proteína da membrana externa do meningococos B (VPnOMPc) foi avaliada em estudo realizado na Finlândia. Administrada aos 2, 4, 6 e 12 meses, a VPnOMPc teve eficácia de 56% (IC95%: 44 – 66%) na proteção contra episódios de OMA causados pelos sorotipos incluídos na vacina, entre os 6 e 24 meses de idade, semelhante à eficácia da vacina conjugada com a proteína CRM₁₉₇ (57%) [Kilpi, 2003]. Entretanto, a VPnOMPc não conferiu proteção contra o pneumococo sorotipo 6A, antígenicamente relacionado ao sorotipo 6B, incluído na vacina, enquanto a PCV-7 conjugada a CRM₁₉₇ foi protetora contra o sorotipo 6A (ESKOLA *et al*, 2001).

Em outro estudo, controlado, randomizado, cego, realizado em Israel, foi avaliada a eficácia da PCV-9 (administrada entre 12 e 35 meses de idade) na prevenção de OMA em crianças frequentadoras de creches. Houve redução de 17% nos episódios de OMA e de 20% no número de dias

de uso de antibióticos devido OMA nos vacinados em relação aos controles (DAGAN, 2008).

No estudo da Califórnia, crianças vacinadas mais tardiamente, que já haviam apresentado um ou dois episódios de OMA anteriormente, não se beneficiaram da vacinação com a PCV-7 (FIREMAN *et al*, 2003; STRAETEMANS *et al*, 2004).

Outros dois estudos avaliaram a eficácia da PCV-7 na prevenção de recorrência da otite em crianças de 1 a 7 anos de idade com OMA de repetição (2 ou mais episódios no ano anterior à entrada no estudo). Nenhum dos estudos mostrou efeito da vacinação na recorrência de OMA (de todas as causas) (VAN KEMPEN *et al*, 2006; VEENHOVEN *et al*, 2003; OOSTERHUIS-KAFEJA; BEUTELS; VAN DAMME, 2007).

Em um estudo na Bélgica, 74 crianças com história de pelo menos dois episódios de OMA no ano anterior foram randomizadas para receber a PCV-7 ou a vacina contra hepatite A (controle). No grupo vacinado, as crianças com 12 a 24 meses de idade receberam 2 doses da PCV-7 e as maiores de 2 anos de idade receberam 1 dose da PCV-7 e uma dose da PPV-23. Houve aumento dos títulos de anticorpos específicos contra todos os sete sorotipos incluídos na PCV-7 no grupo vacinado, porém, não foi observada diferença significativa no número de episódios de OMA entre os grupos, durante o seguimento de 18 meses. A proporção de crianças com colonização da nasofaringe pelo pneumococo (43% das crianças no início do estudo) permaneceu inalterada durante o seguimento; no grupo que recebeu a PCV-7, houve redução transitória da colonização por sorotipos incluídos na vacina, porém com concomitante aumento da colonização por sorotipos não incluídos na PCV-7 (VAN KEMPEN *et al*, 2006).

Outro estudo conduzido na Holanda avaliou a eficácia da PCV-7 em 383 crianças de 1 a 7 anos que tiveram dois ou mais episódios de OMA no ano anterior e que receberam a PCV-7 em seguida PPV-23. Também não foi demonstrado efeito protetor da vacinação contra OMA: 56% das crianças do grupo controle e 58% das crianças do grupo vacinado tiveram pelo menos um episódio de OMA durante o seguimento (VEENHOVEN *et al*, 2003). A

vacina foi eficaz na proteção contra episódios de OMA causados pelos sorotipos incluídos na vacina, porém houve aumento dos episódios de OMA causados por sorotipos não incluídos na PCV-7 (VEENHOVEN *et al*, 2003; BROUWER *et al*, 2005).

No estudo da Finlândia, a PCV-7 não protegeu contra otite média com efusão (OME), na ausência de sinais e sintomas de infecção aguda, avaliada aos 7 e 24 meses de idade (STRAETEMANS *et al*, 2004).

Em estudo controlado, randomizado, conduzido na Holanda, envolvendo crianças de 2 a 8 anos de idade com OMA persistente (duração maior que três meses) submetidas à inserção de tubo de ventilação, a administração de uma dose da PCV-7 (antes da inserção do tubo), seguida de uma dose da PPV-23 (4 meses após a PCV-7) resultou em aumento dos títulos de anticorpos específicos contra os sorotipos incluídos na PCV-7, porém não houve efeito sobre a recorrência da OMA, que ocorreu em aproximadamente 50% das crianças vacinadas e não-vacinadas (VAN HEERBEEK *et al*, 2006).

No ensaio clínico realizado na República Tcheca, a eficácia da PCV-11 conjugada à proteína D do *Haemophilus influenzae* contra os sorotipos de *S. pneumoniae* contidos na vacina (57,6%) foi semelhante à da PCV-7 no estudo conduzido na Finlândia (57%). A vacina não conferiu proteção contra OMA causada pelo pneumococo do sorotipo 3 (incluído na PCV-11) e a adição dos outros três sorotipos de *S. pneumoniae* (1, 5 e 7F) trouxe pequeno benefício na proteção contra OMA pneumocócica, uma vez que esses sorotipos têm menor importância na etiologia das OMA (PRYMULA *et al*, 2006; DE WALSH *et al*, 2003; SIH, 2001). Entretanto, a vacina conferiu proteção adicional contra HiNT, minimizando o risco de substituição bacteriana, o que pode vir a ter impacto em saúde pública devido à importância crescente dessa bactéria como causadora de OMA (PRYMULA *et al*, 2006; DE WALSH *et al*, 2003).

Nos ensaios clínicos que avaliaram OMA como desfecho, a eficácia das diferentes formulações de PCV variou de -1% a 34% para OMAs de todas as causas, e de 56% a 64% para OMA causada pelos sorotipos de *S.*

pneumoniae incluídos nas vacinas (PELTOLA; SCHMITT; BOOY, 2003; STRAETEMANS *et al*, 2004; DE WALS *et al*, 2003).

Não houve grande diferença entre as vacinas na proteção contra OMA pelos sorotipos de pneumococos incluídos nas vacinas, porém a proteção contra OMA de todas as causas foi muito maior com a PCV-11: 33,6% vs 6-8% com a PCV-7 e PCV-9 (DE WALS *et al*, 2003). O fator mais importante para explicar a variação nos resultados é a substituição dos sorotipos incluídos na vacina por sorotipos de pneumococos e/ou outras bactérias não contidas na vacina, observada no estudo da PCV-7 realizado na Finlândia, mas não observado no estudo da PCV-11. Além disso, a proteção contra *Haemophilus influenzae* e variações geográficas na distribuição dos patógenos também podem ter contribuído para as diferenças encontradas (DE WALS *et al*, 2003).

1.4 Estudos de efetividade

Os estudos de efetividade referem-se à obtenção de resultados clínicos favoráveis numa situação de “mundo real”, ou seja, no dia-a-dia da prática diária, quando a vacina é aplicada em uma população que pode ter doenças de base, receber esquemas incompletos ou em idades diferentes das recomendadas, apresentar problemas de logística como dificuldade de acesso, indisponibilidade de insumos fornecidos rotineiramente, cadeia de frio inadequada, entre outros. Buscam, portanto, avaliar os resultados das ações implantadas verificando os reais benefícios que as ações trarão.

O principal método para avaliar a efetividade de uma vacina introduzida em um programa de imunização é o estudo caso-controle, uma pesquisa de modelo retrospectivo, na qual os participantes são selecionados entre indivíduos que já têm a doença (casos) e entre indivíduos que não a têm (controles). Em cada um desses dois grupos, verifica-se o número de indivíduos expostos a algum fator de risco/proteção. O objetivo é verificar a

possível existência de associação causal entre a exposição aos fatores de proteção (vacina) e a doença em estudo (Winberg G, Szilagyi P, 2010).

Na figura 8, pode-se observar o desenho deste tipo de estudo. A medida utilizada para avaliação da efetividade é $1 - Odds\ ratio$.

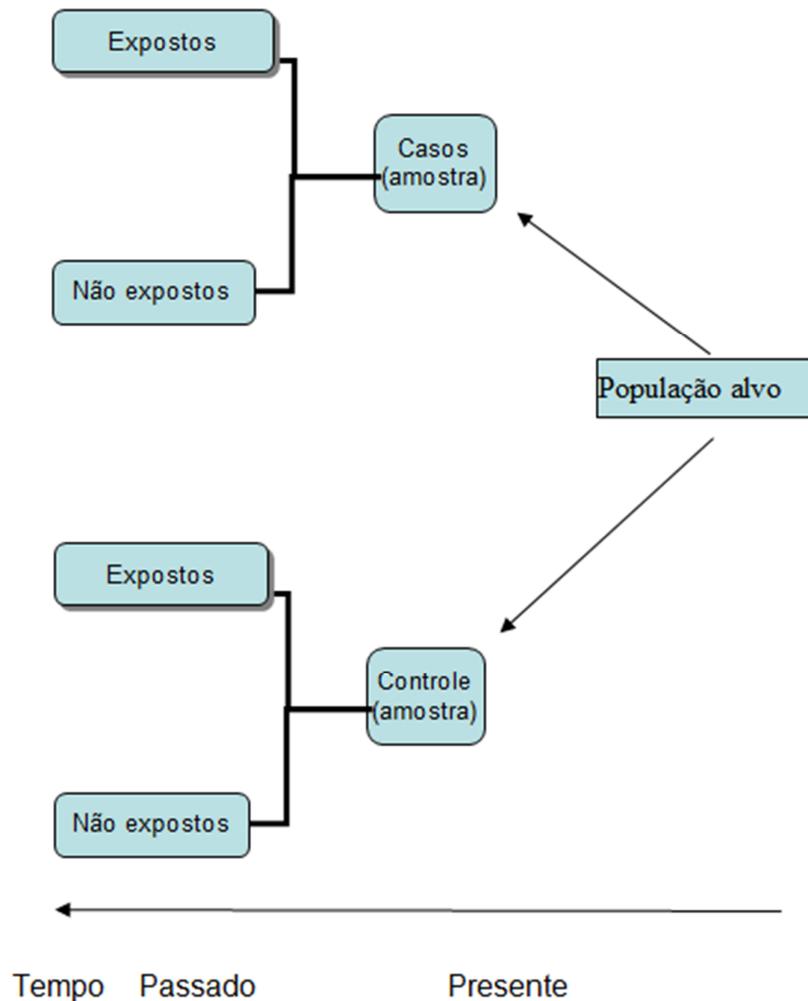


Figura 7. Representação do desenho de um estudo caso controle retrospectivo para avaliação da efetividade de uma vacina.

Os principais resultados do estudo caso-controle para avaliar a efetividade da PCV-7 contra DPI, após sua introdução no programa de imunização dos EUA, são apresentados na Tabela 6. Esse estudo envolveu 782 casos e 2.512 controles (WHITNEY *et al*, 2006).

Tabela 6. Efetividade da PCV-7 contra doença pneumocócica invasiva, nos EUA, em estudo caso-controle.

	Efetividade* PCV-7 (%)	IC95%
Todos os sorotipos		
Todas as crianças	72	65 – 78
Saudáveis	71	63 – 78
Doenças de base	77	62 – 87
Sorotipos incluídos vacina		
Crianças saudáveis	96	93 – 98
Doenças de base	81	57 – 92
Cepas não susceptíveis á penicilina	76	63 – 85
Cepas multirresistentes	77	62 – 86
Esquema de vacinação (< 12 meses)*		
1 dose (≤ 7 meses)	73	43 – 87
2 doses (≤ 7 meses)	96	88 – 99
3 doses (≤ 7 meses)	95	88 – 98
3 doses (1ª ≤ 7 meses, 2ª 8-11 meses, 3ª 12-16 meses)	100	88 – 100
3 doses (2ª ≤ 7 meses, 3ª 12-16 meses)	98	75 – 100
4 doses (3ª ≤ 7 meses, 4ª 12-16 meses)	100	94 – 100
3 doses (1ª 7-11 meses; 2 aos 12-16 meses)	98	83 – 100
Esquema de vacinação (> 12 meses)*		
1 dose (12 – 24 meses)	93	68 – 98
2 doses (12 – 24 meses)	96	81 – 99
1 dose (> 24 meses)	94	49 – 99

* contra sorotipos incluídos na vacina

Fonte: adaptado de WHITNEY *et al*, 2006.

A efetividade de esquemas com 2, 3 ou 4 doses da vacina foi muito semelhante, havendo sobreposição dos intervalos de confiança. Seis meses ou mais após a vacinação, a efetividade dos esquemas de 2, 3 ou 4 doses da vacina foi respectivamente de 95% (IC95%: 71 – 99%); 87 % (IC95%: 65 – 95%) e 100% (IC95%: 58 – 100%). Uma única dose da vacina foi protetora por 6 meses, porém não foi demonstrada proteção 6 meses após a vacinação (WHITNEY *et al*, 2006).

A PCV-7 foi introduzida no programa de imunização de rotina no Uruguai, em março de 2008, com uma esquema primário de vacinação de 2 doses (aos 2 e 4 meses), mais um reforço (aos 12 meses) e uma vacinação de *catch-up* (vacinação oferecida no ano de implantação da vacina para um grupo específico, fora do esquema primário de vacinação): duas doses dadas aos 15 e 17 meses. Visando avaliar a efetividade da vacina contra os

sorotipos incluídos na vacina para DPI foi realizado um estudo caso-controle a partir de dados de vigilância laboratorial e dos registros de imunização existentes no país. A efetividade da vacina foi 91,3% (IC 95%: 46,4 - 98,6%) para uma ou mais doses de PCV-7 e 94,8% (IC95%: 43,1 - 99,5%) para duas ou mais doses de PCV-7. A partir dos dados de vigilância existentes no país, foi demonstrado a alta efetividade do PCV-7 contra sorotipos relacionados à vacina naquele país de renda média que adotou uma série primária de 2 doses, mais uma dose de reforço e uma vacinação de *catch up* com abrangência limitada (PICON *et al*, 2013).

Estudo para avaliar a efetividade da PCV-7 contra DPI, utilizando um método de coorte indireta comparando os resultados com efetividade medida usando um estudo de caso-controle padrão realizado durante o período de 2001 a 2009, encontrou uma efetividade para uma ou mais dose de PCV-7 contra os sorotipos incluídos na vacina de 88% (IC95%: 78-94%) entre as crianças com comorbidades e 97% (IC 95%: 92-98%) entre as crianças saudáveis. Entre as crianças saudáveis, a efetividade foi maior no período 2001-2003 (97%, IC95%: 95-98%) em comparação com 2004-2009 (81%, IC95%: 64-90%). As estimativas anuais de efetividade em 2004-2009 mostraram grande variabilidade e amplos intervalos de confiança, devido ao pequeno número de casos identificados, relacionados aos sorotipos incluídos na PCV-7 (DE SERRES *et al*, 2012).

1.5 Estudo de custo efetividade

O estudo de custo efetividade é um método utilizado para avaliar se o investimento em uma nova vacina traz maiores ou menores resultados para a saúde em relação a outro tipo de intervenção, muitas vezes já utilizada pelos serviços de saúde. Este é o método mais empregado para ajudar na tomada de decisão pelos gestores, já que permite comparar os custos e a efetividade de uma ou mais intervenções (OPS, 2009).

Estudo de custo-efetividade realizado por Sartori, De Soarez e Novaes em 2012, para subsidiar a implantação da PCV no calendário de

vacinação da criança, no Brasil, tendo como referência as estimativas epidemiológicas da doença pneumocócica no país, os autores demonstraram que, após 25 anos de implantação da vacina PCV-10 no Programa Nacional de Imunizações (PNI), seriam evitados 10.226 mortes e 360.657 *DALY**. Considerando a perspectiva da sociedade, seriam evitadas 433.808 hospitalizações e 5.117.109 consultas médicas (SARTORI; DE SOAREZ; NOVAES, 2012).

Aplicando as estimativas epidemiológicas e de custos desenvolvidas em modelo de árvore de decisão com coortes sucessivas por um período de 25 anos, foram obtidas razões de custo-efetividade incremental de R\$ 778.445,00 por morte evitada e R\$ 22.066,00 por *DALY* evitado, considerando a perspectiva da sociedade. Neste sentido, o programa de vacinação universal para crianças menores de 1 ano de idade foi considerado uma intervenção de baixo custo, podendo ser classificado como muito custo-efetivo, considerando-se o parâmetro de 1 a 3 PIB per capita do país (SARTORI; DE SOAREZ; NOVAES, 2012).

1.6 Estudos de avaliação de impacto

A avaliação de impacto à saúde é uma metodologia que engloba a identificação, predição e avaliação das esperadas mudanças nos riscos na saúde (podendo ser tanto negativa como positiva, individual ou coletiva), causadas por uma política, um programa, um plano ou projetos de desenvolvimento em uma população definida. Estas mudanças podem ser diretas e imediatas, ou indiretas ou tardias (WHO, 2001).

Os resultados encontrados podem ainda auxiliar na promoção do uso da vacina em outros países/regiões caso seu impacto seja favorável.

* Um *DALY* pode ser pensado como um ano perdido de vida "saudável". A soma desses *DALYs* por toda a população, ou a carga da doença, pode ser considerada como uma medida da diferença entre o estado de saúde atual e uma situação de saúde ideal, onde toda a população vive a uma idade avançada, livre de doença e incapacidade.

Estudo de base populacional nos EUA, após introdução da vacina PCV-7 no calendário de vacinação infantil, mostrou redução de 69% IC95%(1 – 75%) na frequência de DPI com confirmação por cultura, em crianças menores de dois anos de idade, em comparação do ano de 2001 ao período de 1998 – 99 (WHITNEY *et al*, 2003).

Nos EUA, estudo analisando as hospitalizações por pneumonia ocorridas antes (1997-1999) e após (2001-2004) a introdução da PCV-7 na rotina mostrou redução de 39% (IC95%: 22 – 52%) nas hospitalizações de crianças menores de dois anos de idade por pneumonias de todas as causas e redução de 65% (IC95%: 47 – 67%) nas hospitalizações de crianças menores de dois anos de idade por pneumonia pneumocócica (GRIJALVA *et al*, 2007). Embora tenha ocorrido diminuição do número de consultas médicas por pneumonia em crianças menores de dois anos de idade no período de 2002 a 2003, em comparação ao período de 1994-99, essa redução não foi estatisticamente significativa (GRIJALVA *et al*, 2007).

Estudo populacional, de clientela vinculada à empresa de seguro-saúde no período 1998 a 2004, com identificação e validação dos casos suspeitos de pneumonia em atendimento ambulatorial e hospitalar mostrou redução significativa de 26% nos casos de pneumonia em tratamento ambulatorial em crianças menores de um ano e redução não significativa de 40% nos casos hospitalizados, após a introdução da PCV-7 no calendário de vacinação da criança (NELSON *et al*, 2008).

Quebec foi a primeira jurisdição do mundo a recomendar esquema de três doses (2 doses primárias + 1 dose de reforço) da PCV. O programa foi implementado em dezembro de 2004, incluindo uma vacinação *catch-up* para crianças menores de cinco anos de idade. Inicialmente foi utilizada a PCV-7 e posteriormente essa vacina foi substituída por PCV-10, em 2009, e pela PCV-13, em 2011, respectivamente (DE WALSH *et al*, 2014). Foram analisados os casos de DPI notificados às autoridades de saúde pública que foram submetidos ao laboratório de referência da província durante o período de 2000-2011. A incidência de DPI em crianças menores de cinco anos de idade era de 67/100.000 pessoas-ano em 2001-2004, e diminuiu

para 32/100.000 pessoas-ano em 2007-2009 ($p < 0,01$), após a implantação da PCV-7. Uma redução ainda maior (24/100.000) foi observada no período de 2010-2011, após a introdução da PCV-10 ($p < 0,01$). Os sorotipos incluídos na PCV-7 representaram 82% do total de casos de DPI em 2000-2004 e eliminação da circulação destes agentes foi alcançada em 2011. Principais sorotipos emergentes foram 19A e 7F. As crianças expostas a PCV-10 apresentaram taxas mais baixas de DPI para todos os sorotipos que contribuíram para o declínio, principalmente 7F e 19A. Em adultos, foi observada uma diminuição de baixa magnitude no período de 2005-2006, mais nas taxas no período pré-vacinação compreendido entre 2007-2009 do que o período pós-vacinação (DE WALIS *et al*, 2014).

Neste sentido, esse estudo concluiu que um programa de vacinação incluindo três doses de PCV, com altas taxas de cobertura é altamente eficaz e poderia ser recomendado em outras localidades. A substituição dos sorotipos circulantes foi benéfica, especialmente para os adultos, possivelmente pelo fato de que os sorotipos que passam a circular são menos agressivos. A introdução da PCV-10 teve impacto importante na diminuição da incidência de DPI, no entanto, resultado do uso PCV-13 ainda precisa ser avaliado, tendo em vista o curto prazo de sua utilização (DE WALIS *et al*, 2014).

Outro estudo realizado em Quebec identificou na coorte de crianças nascidas no período de 2007-2010, que as taxas de DPI foram significativamente menores nos grupos expostos a PCV-10 (35/100, 000 pessoas-ano) em comparação com aqueles expostos à PCV-7 (64/100, 000 pessoas-anos, $p = 0,03$). Não foi identificado nenhum caso de DPI relacionado aos sorotipos incluídos na PCV-10 entre crianças que receberam duas ou mais doses do esquema primário ou entre aquelas que receberam apenas uma dose na vacinação *de catch up*. Houve também menor frequência de 19A e de outros sorotipos não incluídos na vacina, porém não estatisticamente significativo, nos casos de DPI em crianças expostas ao esquema '2+1' com a PCV-10, em comparação com aquelas expostas à PCV-7 (DE WALIS *et al*, 2012).

Após a introdução da PCV-10, no Brasil, foi realizado um estudo com objetivo de comparar os dados de internação de crianças de 0 a 4 anos no sistema público de saúde brasileiro, com um diagnóstico de admissão de pneumonia no período pré-vacinação (2002-2009) e pós-vacinação (2011-2012). O número de hospitalizações por pneumonia de todas as doenças não respiratórias foi obtido a partir de dados secundários do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS). A incidência de pneumonia com hospitalização foi comparada com a incidência de todas as internações de causas não respiratórias (SCOTTA *et al*, 2014). As taxas de hospitalização por pneumonia diminuíram de forma constante no período de 2011-2012. Em crianças com idade inferior a quatro anos, a incidência de hospitalizações por pneumonia diminuiu 12,65%, quando comparado o período pré (2002-2009) com o período pós-vacinação (2011-2012), ajustados para sazonalidade e secular tendência ($p < 0,001$). Por outro lado, as taxas de internação por causas não respiratórias permaneceram estáveis comparando os dois períodos ($p = 0,39$). Estes dados apontam que as taxas de hospitalização por pneumonia na infância foram flutuantes antes de 2010 e diminuíram significativamente nos dois anos após a introdução da PCV-10 no PNI; por outro lado, não houve diminuição das taxas de admissões por doenças não respiratórias, demonstrando evidência da efetividade dessa vacina, no seu uso em saúde pública (SCOTTA *et al*, 2014).

Um estudo de análise de séries temporais usando dados secundários do SIH-SUS, a partir de janeiro de 2005 até agosto 2011, em cinco capitais (Recife, São Paulo, Belo Horizonte, Curitiba e Porto Alegre), demonstrou que um ano após a introdução da PCV-10, no Brasil, houve redução de 27,39 a 28,69% das hospitalizações por pneumonia entre as crianças em três das cinco cidades estudadas também comparadas pela avaliação de redução de hospitalizações não respiratórias (Recife, Belo Horizonte e Curitiba) (AFONSO *et al*, 2013).

1.7 Proteção coletiva (de rebanho)

Imunidade coletiva ou efeito rebanho são expressões usadas na infectologia que fazem referência aos benefícios da aplicação de vacinas recebidos por pessoas que não as tomaram. O efeito acontece de modo indireto. Indivíduos que recebem vacinas fazem com que haja uma diminuição da circulação do agente infeccioso na comunidade. Ao reduzir o número de doentes, reduz a chance de transmissão de seus agentes causadores, diminuindo conseqüentemente o número de portadores e a chance de adoecer, beneficiando, portanto, indiretamente toda uma comunidade, inclusive aqueles que não tiveram acesso à vacinação (MAY, 1982; JOHN, SAMUEL, 2000; FINE, *et al*, 2011)

Quanto maior o nível de cobertura de uma vacina numa determinada comunidade, maior é a idade média do primeiro contato com o respectivo agente infeccioso. Isso favorece o controle da doença, pois o adiamento de infecções faz com que elas apareçam mais em adultos, fase da vida em que há maior capacidade de resposta imunológica. Por outro lado, pode causar um aumento de epidemias nessa faixa etária, caso haja uma intensificação da transmissão da doença, pois a maioria da população adulta não teve acesso à vacinação ou passa a não ter contato com a doença na infância, após a implantação de um programa de vacinação universal para crianças (MAY, 1982; JOHN, SAMUEL, 2000; FINE, *et al*, 2011).

Após a introdução da vacina na rotina dos programas de imunização nos EUA e Canadá, houve também diminuição da frequência de DPI entre indivíduos para os quais a vacina não é recomendada. Esse efeito é atribuído à diminuição da transmissão do pneumococo na população pela redução da colonização da nasofaringe dos indivíduos vacinados (proteção de rebanho) (WHITNEY *et al*, 2003; ISAACMAN *et al*, 2007; HABER *et al*, 2007).

Nos EUA, mesmo havendo suprimento insuficiente da vacina no períodos de 2001 e 2004, houve redução na incidência de DPI em todos os

grupos etários analisados. Em crianças de 3 a 4 anos de idade (não vacinadas) houve redução de 44% na incidência de DPI (IC95%, 27 – 56%), porém este dado não foi estatisticamente significativo (WHITNEY *et al*, 2003). Em crianças menores de dois meses de idade, houve redução de 42% na incidência de DPI, sendo observada maior redução na incidência entre crianças negras (de 17,1 para 5,3 /100.000) que entre brancas (de 9,6 para 6,8/100.000). Drástica redução da disparidade racial na incidência da DPI foi observada entre crianças menores de dois anos de idade (ISAACMAN *et al*, 2007). Houve também redução de doença invasiva em adultos, sendo a maior redução observada entre adultos de 65 anos ou mais (WHITNEY *et al*, 2003).

Comparação dos dados de 2003 (pós-vacinação) e 1998-99 (pré-vacinação) sugeriu que a maioria (69%) dos casos de DPI evitados foi devido aos efeitos indiretos da vacinação (ISAACMAN *et al*, 2007).

Em Calgari, no Canadá, houve redução de 62,7% na DPI causada por sorotipos de pneumococo incluídos na PCV-7 nos maiores de 65 anos de idade. Não houve nenhuma modificação na incidência de DPI causada pelos 16 sorotipos de pneumococo incluídos na PPV-23, mas não incluídos na PCV-7, o que reforça a hipótese de tratar-se de efeito indireto da vacinação das crianças com a PCV-7 (ISAACMAN *et al*, 2007).

Um modelo quantitativo baseado em dados da vigilância laboratorial de DPI em crianças maiores de cinco anos de idade e adultos (população não vacinada), no período de 1994 a 2003, e dados de cobertura vacinal aos 15 meses de idade entre 2000 e 2003, em Atlanta, nos EUA, estimou o efeito da proteção de rebanho associado à PCV-7. Foi estimada redução da incidência de DPI causada pelos sorotipos incluídos na PCV-7 em maiores de cinco anos de 38,4%, 62% e 76,6% para crianças que receberam 1, 2 e 3 doses da vacina, respectivamente (HABER *et al*, 2007).

Uma revisão de 16 estudos mostrou que os efeitos indiretos da vacinação tiveram impacto significativo nos resultados de avaliação de custo-efetividade da PCV-7 (ISAACMAN *et al*, 2008).

Estudo transversal de base populacional domiciliar realizado na cidade de Goiânia, Brasil, no período de dezembro de 2010 a fevereiro de 2011, com 1.287 crianças com idades entre 7-11 meses de idade e 15-18 meses de idade, população alvo da vacina PCV-10, no país, demonstrou efetividade vacinal para redução significativa de 35,9% (IC 95%: 4.2 - 57.1) e 44,0% (IC95%: 14,2 - 63,5) de colonização nasofaríngea em crianças vacinadas com esquema '2+0' ou '3+0', respectivamente, antes do segundo semestre de vida. Neste estudo, uma dose de *catch-up* não evidenciou redução estatisticamente significativa de colonização, -2.8% (IC95%: -62.5 - 35.0) (ANDRADE *et al*, 2014).

1.8 Substituição de cepas de *S. pneumoniae*

O monitoramento do comportamento das cepas circulantes após a introdução de uma vacina é fundamental para auxiliar na avaliação do impacto dessa introdução em determinada comunidade. Embora a vacina apresente a propriedade de prevenir a colonização de nasofaringe por sorotipos incluídos na vacina, a prevalência total de portadores dos pneumococos na nasofaringe pode não ser reduzida, devido à substituição de sorotipos observado em vários ensaios clínicos.

Em estudo da eficácia da PCV-7 contra otite média, conduzido na Finlândia, o benefício da redução de casos causados pelas cepas vacinais foi parcialmente reduzido pelo aumento de casos causados por sorotipos de *S. pneumoniae* não incluídos na vacina e por *Haemophilus influenzae* (ESKOLA *et al*, 2001).

A vacinação reduz a importância epidemiológica dos sorotipos de pneumococo incluídos na vacina, entretanto os fatores genéticos e ambientais que predispõem à OMA se mantêm, fazendo com que a substituição por sorotipos não vacinais e outras bactérias que colonizam a nasofaringe seja um efeito secundário comum (DAGAN, 2008).

Não foi observada substituição de sorotipos nos ensaios clínicos em que o desfecho era DPI nos EUA. Entretanto, estudos de vigilância pós-comercialização detectaram aumento da incidência de doença invasiva por

sorotipos não incluídos na vacina, particularmente o sorotipo 19A (não suscetível à penicilina), embora esse aumento seja discreto em comparação à diminuição substancial de casos causados pelos sorotipos vacinais (ISAACMAN *et al*, 2007; PNEUMOCOCCAL..., 2007; HABER *et al*, 2007).

Em adultos com infecção pelo vírus da Síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), houve diminuição de 62% na frequência de DPI causada pelos sorotipos incluídos na PCV-7, em 2003, em comparação ao período de 1998-99. Entretanto, essa redução foi parcialmente compensada por aumento de 44% de doença por sorotipos não incluídos na vacina, resultando em redução de apenas 19% da DPI (todos os sorotipos) (FLANNERY *et al*, 2006).

Na França, após a introdução da PCV-7 com cobertura vacinal de 44% (em 2006), houve redução de DPI (meningite e bacteremia) causadas pelos sorotipos vacinais de 20,4 casos/100.000 (2001-2002) para seis casos/100.000 (2006). Houve aumento concomitante de DPI pelos sorotipos não vacinais (de 9,4 para 17,5 casos/100.000), particularmente o 19A (BECHINI; BOCCALINI; BONANNI, 2009).

A magnitude da substituição de cepas não é conhecida, sendo necessária vigilância epidemiológica contínua e avaliação cuidadosa das alterações na incidência de doenças causadas por sorotipos não vacinais para determinar se são decorrentes do uso da vacina ou de mudanças temporais que ocorrem naturalmente (PNEUMOCOCCAL..., 2007).

1.9 Proteção da vacina contra cepas de pneumococos resistentes à penicilina

A penicilina G foi uniformemente eficaz contra o pneumococo até há três décadas, quando surgiram os primeiros relatos de cepas invasivas resistentes à penicilina. Nos últimos dez anos, ocorreu uma ampla disseminação dessas cepas, que tem demonstrado, paralelamente ao aumento gradativo do nível de resistência à penicilina, um aumento de resistência a outros antibióticos β lactâmicos e demais antimicrobianos (MANTESE, 1999).

A distribuição dos sorotipos dentre os pneumococos resistentes à penicilina mostra alguma variação geográfica, mas na maioria dos relatos os sorotipos que mais afetam a população infantil (6,14,19 e 23) são os mais frequentemente recuperados. Supõe-se que, ao colonizarem mais precocemente as crianças e permanecerem por mais tempo na nasofaringe, essas cepas estariam expostas por mais tempo à pressão seletiva dos antibióticos (BAQUERO, 1996).

Nos EUA, em 1998, 24% das DPI eram resistentes à penicilina e esses quatro sorotipos (6,14,19 e 23) foram responsáveis por 78% das doenças associadas à resistência (KYAW *et al*, 2006).

Em ensaio clínico realizado na África do Sul com a vacina PCV-9 foi observada redução de 67% (IC95%: 19 – 88%) nas DPI causadas por cepas resistentes à penicilina e 56% de redução nas doenças causadas por cepas resistentes ao Sulfametoxazol / Trimetoprim (KLUGMAN *et al*, 2003).

Redução de 57% (IC95%: 55-58%) nas DPI causadas por cepas resistentes à penicilina foi observada nos EUA, em 2004, após a introdução da vacina na rotina em comparação ao período pré-vacinação. Entre crianças menores de 2 anos de idade, foi observada redução de 81% (IC95%: 80 – 82%) nas doenças causadas por cepas de pneumococos não-susceptíveis à penicilina, que passou de 50-60 casos/100.000 para 5-10/100.000 (KYAW *et al*, 2006), e entre crianças menores de 5 anos de idade foi observada redução de 78% (IC95%: 75 – 80%), entre 1999 e 2004. O uso racional de antibióticos nos casos de infecção por pneumococo é considerado um elemento importante na prevenção do desenvolvimento de cepas resistentes à penicilina (WHITNEY *et al*, 2006).

No estudo realizado para avaliar o perfil de sorotipos e a sensibilidade aos antimicrobianos de cepas de pneumococo obtidas de crianças no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia (MG), a resistência à penicilina foi restrita aos sorotipos 14, 6B,19A, 19F e

23F, classicamente associados à resistência às drogas (MANTESE *et al*, 2009).

Em Goiânia, os sorotipos mais frequentemente encontrados colonizando a nasofaringe de crianças menores de cinco anos de idade (14, 6B, 6A, 19F, 10A, 23F, e 18C) foram os mesmos sorotipos causadores de DPI, cinco dos quais presentes na PCV-7. Houve prevalência semelhante de cepas não susceptíveis à penicilina entre os isolados de nasofaringe (19,8%) e os isolados de doença invasiva (19,2%) (LAVAL *et al*, 2006).

Em Uberlândia, de abril de 1999 a março de 2003, a resistência à penicilina foi observada em 15,5% das cepas isoladas (12,8% com resistência intermediária e 2,7% plena), associadas aos sorotipos 14, 23F, 19A e 6B, dos quais apenas o sorotipo 19A não seria coberto pela vacina PCV-7. Das 23 cepas com resistência a penicilina, 16 (69,5%) foram isoladas de crianças menores de dois anos de idade e 63,6% das cepas de pneumococos isoladas de crianças menores de cinco anos de idade seriam cobertas pela PCV-7 (MANTESE *et al*, 2003).

No Distrito Federal, no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2004, os sorotipos 14, 6B e 23F foram os responsáveis pela resistência intermediária à penicilina e predominaram em crianças menores de cinco anos de idade. Levando em consideração a proteção cruzada entre os sorotipos 6B e 6A, a cobertura da PCV-7 foi estimada em 61,4% na faixa etária de menores de cinco anos de idade, sendo este valor semelhante ao observado para o Brasil como um todo (BRANDILEONE *et al*, 2003). Para a PCV-9 a cobertura estimada seria de 68,6% (COUTO *et al*, 1999).

1.10 Antecedentes da introdução da vacina PCV-10 no Brasil

A OMS considera prioritária a inclusão da vacina conjugada anti-pneumocócica nos programas nacionais de imunizações, especialmente nos países onde a taxa de mortalidade entre crianças menores de cinco anos é maior que 50/1.000 nascidos vivos ou onde mais de 50.000 crianças menores de cinco anos morrem a cada ano (PNEUMOCOCCAL ..., 2007).

No Brasil, no período anterior à introdução da vacina no calendário básico de vacinação das crianças, o número de óbitos e a taxa de mortalidade de crianças menores de cinco anos de idade já vinha diminuindo progressivamente, estando anualmente em torno de 23 por mil nascidos vivos, porém o número de óbitos de menores de cinco anos ainda se mantinha acima de 50.000 a cada ano (Tabela 7).

Tabela 7. Número de óbitos e taxa de mortalidade de crianças menores de 5 anos, por todas as causas, Brasil, 2000 a 2009.

Crianças < 5 anos	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Número de óbitos	9.470	2.873	9.093	7.846	3.651	0.247	6.855	3.252	1.716	50.134
Taxa de mortalidade/ 1.000 nascidos vivos	32,0	30,6	29,1	28,1	26,6	25,4	24,8	24,1	23,4	23,1

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011a.

Até o ano 2009, a PCV não fazia parte do Calendário Nacional de Vacinação no Brasil. A PCV-7, licenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) até aquele momento, era utilizada no Brasil na rede privada e nos Centros de Referências para Imunobiológicos Especiais (CRIE) para grupos populacionais especialmente suscetíveis a *S. pneumoniae*. Esses centros foram implantados em 1993 e, em 2002, todas as 27 unidades federadas (UF) já contavam pelo menos com uma unidade de vacinação, com os seguintes objetivos:

- facilitar o acesso da população, em especial dos portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida e de outras condições especiais de doenças ou exposição a situações de risco, aos imunobiológicos especiais para prevenção das doenças que são objeto do PNI;
- garantir os mecanismos necessários para investigação, acompanhamento e elucidação dos casos de eventos adversos graves e/ou inusitados associados temporalmente às aplicações de imunobiológicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A PCV-7 estava indicada para pacientes com HIV/AIDS; asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas; pneumopatias crônicas, exceto asma; asma grave com uso de corticóide em dose imunossupressora; cardiopatias crônicas; nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica; transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea; imunodeficiência devido a câncer ou imunossupressão terapêutica; diabetes mellitus; fístula liquórica; fibrose cística (mucoviscidose); doenças neurológicas crônicas incapacitantes; implante de cóclea; trissomias; imunodeficiências congênitas; hepatopatias crônicas; doenças de depósito e crianças menores de um ano de idade nascidas com menos de 35 semanas de gestação e submetidas a assistência respiratória (CPAP/ventilação mecânica) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Diante da complexidade para a definição se uma nova vacina deve ser incorporada ao PNI, o Ministério da Saúde (MS) passou a adotar os seguintes critérios para a sua inclusão no calendário nacional de vacinação do país:

- **epidemiológicos:** a doença apresenta elevadas taxas de morbimortalidade, com impacto importante na mortalidade infantil e carga da doença (o número de hospitalizações, consultas e óbitos causados pelos agentes causadores da doença incluídos nas vacinas consideradas);
- **imunológicos:** vacinas devem ter elevada eficácia e imunidade duradoura;
- **sócio-econômicos:** atualmente, os investimentos do PNI têm se elevado a cada ano, devido ao alto custo dos inúmeros imunobiológicos. Ao se introduzir uma nova vacina há que levar em conta não somente o impacto da morbimortalidade dessa enfermidade, mas se esta vacina é custo efetiva, ou seja, produz benefícios à saúde e reduz os custos relacionados a esta doença (tratamento, hospitalização, dias de trabalho/estudo perdido – paciente, familiares, sobrevida). A incorporação de um

imunobiológico ao calendário de vacinação passou, portanto, a ser precedida da avaliação da relação entre o custo da utilização universal para todas as pessoas a serem contempladas e o real impacto desta ação no comportamento epidemiológico da doença, com a realização dos estudos de custo-efetividade para avaliar quais as novas vacinas que devem ser introduzidas no calendário de vacinação, a fim de subsidiar a tomada de decisão e a prioridade de introdução no calendário de vacinação infantil;

- **operacionalidade:** a cada implantação de uma nova vacina no Calendário Nacional de Vacinação, deve-se considerar a capacidade de armazenamento deste insumo na rede de frio das três esferas de governo (federal, estaduais e municipais). Neste sentido, o MS vem colocando em seu plano de investimento a reestruturação dessa rede como uma ação prioritária. No entanto, é um processo extremamente caro e complexo que demanda esforços e recursos financeiros. Em 2011, o MS realizou um diagnóstico da rede estadual, das capitais e de 307 regionais. Este diagnóstico permitiu uma avaliação do real dimensionamento desta rede para realização de investimentos que permitam a inclusão de novas vacinas em um curto prazo de tempo. É importante ressaltar que a falta de condições adequadas de armazenamento da rede de frio pode ter consequências graves, como a perda da potência da vacina, diminuindo ou anulando a sua eficácia, o que poderá comprometer a imunidade da população, fazendo com que doenças erradicadas, eliminadas ou com baixa incidência voltem a recrudescer no país. Por isso, ao se incluir uma nova vacina, toda a cadeia de frio deve ser redimensionada;
- **capacidade logística das equipes de vacinação:** o calendário de vacinação da criança está cada vez mais complexo. Conseguir manter altas coberturas vacinais, com um elevado elenco de vacinas atualmente existente no calendário vacinal tem sido um desafio para o PNI. A cada inclusão, os profissionais precisam ser capacitados, deve-se analisar o quantitativo de profissionais disponíveis para

realizar as ações de imunização, muitas vezes sendo necessário haver contratação de recursos humanos. Erros de imunização podem acontecer se as equipes não forem devidamente capacitadas. Erro de medicação é qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos, dentre estes todos os imunobiológicos, ou causar dano a um paciente, enquanto o medicamento está sob o controle de profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Os erros de imunização, consequentes de atitudes ou procedimentos não cumpridos conforme estabelecidos nas normas, por si só ou em conjunto, podem causar redução ou falta do efeito esperado e eventos adversos graves e até fatais.

- **fortalecimento do complexo industrial da saúde:** o processo decisório que envolve a introdução de novas vacinas favorece e implementa a política de fortalecimento do complexo industrial da saúde, onde os principais insumos estratégicos são produzidos por laboratórios públicos, visando garantir autossuficiência da produção nacional de vacinas. Do ponto de vista estrutural, visa-se a garantia à sustentabilidade do PNI para a manutenção de altas coberturas vacinais em todos os municípios brasileiros, além de prevenir o desabastecimento de insumos e o condicionamento às leis de mercado
- **análise do CTAI:** A tomada de decisão de introdução de novas vacinas também é subsidiada pelo Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI), constituído por especialistas de notório saber (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Para a introdução da PCV-10, todos estes aspectos foram considerados. Atualmente, além dos critérios elencados acima, a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos no SUS devem atender aos preceitos instituídos por meio da Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Essa lei proporcionou definição dos

fluxos, responsabilidades e critérios de análise dos pleitos de incorporação e atribuiu a responsabilidade de deliberação ao MS, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

A PCV-10 foi aprovada para uso em crianças brasileiras pela ANVISA, em junho de 2009. Em agosto desse ano, o MS divulgou a proposta de introdução da PCV-10 no Calendário Nacional de Vacinação do PNI. Assim, no primeiro semestre de 2010, a partir de um acordo de transferência de tecnologia firmado entre a GSK e Bio-Manguinhos para a produção da vacina no país, a PCV-10 passou a fazer parte no calendário básico de vacinação, para as crianças até dois anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Em março de 2010, a PCV-10 foi introduzida no PNI do Brasil para a imunização de rotina em lactentes, oferecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O esquema de vacinação primária adotado pelo PNI foi de quatro doses com esquema de três doses primárias aos 2, 4 e 6 meses, sendo recomendada uma dose de reforço pelo menos seis meses após a última dose do esquema primário, preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade (esquema '3 +1'). No ano de introdução da vacina também foi oferecida uma dose única para as crianças entre 12 a 23 meses (*catch up*), conforme Tabela 8 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Tabela 8. Esquema Vacinal da PCV-10 no ano de introdução da vacina no Calendário Nacional de Vacinação. Brasil, 2010.

Idade – meses	Número de doses	Reforço
2 – 4 – 6 3 – 5 – 7 4 – 6 – 8 5 – 7 – 9 6 – 8 – 10	três doses intervalo de 2 meses	uma dose entre 12 e 15 meses
7 – 9 8 – 10 9 – 11	duas doses intervalo de 2 meses	uma dose entre 12 e 15 meses
10 – 12 11 – 13	duas doses intervalo de 2 meses	-
12 a 23	dose única	-

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010

O Brasil foi o primeiro país a introduzir a PCV-10 em nível nacional. O custo da vacina para aquisição pelo PNI da vacina foi R\$ 30,00 a dose (US\$11,53 – a cotação de R\$ 2,60 em julho de 2009), definido ainda haver redução do preço nos próximos cinco anos, o que tornou a PCV-10 muito custo-efetiva para ser implantada no Brasil. Para a aquisição dessa vacina o MS investe em torno de R\$400 milhões por ano, destinado à aquisição de 13 milhões de doses da PCV-10 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

1.11 Estruturação do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde do Brasil

No Brasil, o registro mais antigo de ações de prevenção e controle de doenças é referente à adoção de medidas para conter uma epidemia de febre amarela, no século XVII, no porto de Recife. A partir da transferência da Coroa Portuguesa, estrutura-se, em 1808, uma política sanitária que adota, entre outras medidas, a quarentena. Em 1889, é promulgada a primeira Regulamentação dos Serviços de Saúde dos Portos, para tentar, de maneira semelhante aos seus predecessores europeus, prevenir a chegada de epidemias e possibilitar um intercâmbio seguro de mercadorias (REZENDE, 2009).

A partir de 1903, inicia-se a organização de um programa sob a responsabilidade do Estado, o Serviço de Profilaxia da Febre Amarela, quando o presidente Rodrigues Alves, com o prefeito Pereira Passos e o médico Oswaldo Cruz, decidiram executar uma grande empreitada sanitária na cidade do Rio de Janeiro, como forma de “modernizar” e higienizar a cidade, que tinha precárias condições de higiene e de saneamento. Desta forma, inicia-se a realização de um conjunto profundo de mudanças, visando à reorganização dos serviços de higiene que passa a conferir ao Governo Federal a responsabilidade de coordenar as ações de prevenção e controle das doenças transmissíveis e se institui a obrigatoriedade de vacina antivariólica (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2004).

Durante a maior parte do século XX, o Estado brasileiro manteve esta estrutura verticalizada, com a formulação, a coordenação e a execução das ações de vigilância, prevenção e controle das doenças transmissíveis realizadas diretamente pelo Governo Federal. Em 1941, foram criados os Serviços Nacionais que tinham a missão de controlar as doenças mais prevalentes na época, como a malária, a febre amarela, a peste, a tuberculose e a lepra. Como os serviços de saúde eram escassos e concentrados, quase exclusivamente, nas áreas urbanas, a estruturação desses programas dava-se sob a forma de campanhas, para atingir uma população que era majoritariamente rural (CONSELHO NACIONAL..., 2007).

Com a criação do Centro de Investigações Epidemiológicas (CIE) na Fundação Serviços de Saúde Pública (FSESP), em 1968, passam a ser aplicados os conceitos e as práticas da moderna vigilância, nascida nos Estados Unidos, na década de 50, no programa de erradicação da varíola. O primeiro sistema nacional de notificação regular é instituído, em 1969, para um conjunto de doenças cuja situação epidemiológica tem relevância para monitoramento contínuo a partir da descentralização das ações, que passam a ser originadas nas unidades das Secretarias Estaduais de Saúde (RISI JÚNIOR e NOGUEIRA, 2002).

Na V Conferência Nacional de Saúde (CNS), realizada em 1975, é proposta a criação de um sistema de vigilância epidemiológica para o país (Ministério da Saúde, 1975). Essa recomendação foi imediatamente operacionalizada e, em 1975, foi instituído o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) (Lei 6.259/1975 e Decreto 78.231/1976), que dá início à organização da vigilância em nível nacional, com unidade central baseada nos governos estaduais (BRASIL, 1975a; BRASIL, 1976).

O primeiro conceito de vigilância, proposto por Langmuir (1963), correspondia, essencialmente, à detecção, análise e disseminação de informação sobre doenças relevantes, que deveriam ser objeto de monitoramento contínuo. Esse novo termo, vigilância (do inglês, *surveillance*), foi utilizado pela primeira vez, em abril de 1955, na denominação do Programa Nacional de Vigilância da Poliomielite, criado junto ao Centro de Controle de Doenças (CDC) para coletar, consolidar e disseminar informação epidemiológica sobre essa doença (CDC, 1996).

Os elementos essenciais da atividade de vigilância, que servem para caracterizá-la e diferenciá-la de outras práticas de saúde pública, são: (1) o caráter de atividade contínua, permanente e sistemática, o que a diferencia de estudos e levantamentos realizados de forma ocasional; (2) o foco dirigido para determinados resultados específicos procurando estabelecer os objetivos e as metas a serem alcançadas; (3) a utilização de dados diretamente relacionados com práticas de saúde pública, particularmente os referentes à morbidade e à mortalidade, ainda que outras informações possam subsidiar a análise da situação de determinada doença e seus fatores de risco; (4) o sentido utilitário, pragmático da atividade que, em última análise, visa estabelecer o controle de doenças e não apenas ampliar o conhecimento sobre as mesmas (CONSELHO NACIONAL..., 2007).

Como define a Lei Orgânica da Saúde (Lei 8.080/90), a vigilância epidemiológica é

o conjunto de atividades que permite reunir a informação indispensável para conhecer, a qualquer momento, o comportamento ou história natural das doenças, bem como

detectar ou prever alterações de seus fatores condicionantes, com o fim de recomendar oportunamente, sobre bases firmes, as medidas indicadas e eficientes que levem à prevenção e ao controle de determinadas doenças (BRASIL, 1990, p. 1).

As ações de vigilância eram voltadas primordialmente para as doenças transmissíveis, apesar de não haver nenhuma definição ou marco legal que restringisse o seu objeto de atuação. Só muito recentemente novos objetos foram inseridos na rotina de trabalho, como a vigilância das doenças e agravos não transmissíveis (DANT). Esta ampliação foi possível a partir do desenvolvimento de novas metodologias e técnicas, uma vez que o objetivo dessa vigilância é monitorar o comportamento de sua prevalência e de seus fatores de risco para propiciar a adoção de medidas de promoção à saúde, diferentemente da vigilância de doenças transmissíveis, que necessita conhecer cada caso individual para adotar medidas que evitem a propagação da doença (SILVA JÚNIOR *et al*, 2003).

Mais recentemente, pode ser percebida a utilização de denominações que buscam sintetizar de maneira mais apropriada, essa necessidade de ampliação do objeto da vigilância. O CDC e a OMS passam a utilizar o conceito de vigilância em saúde pública, da qual a vigilância de doenças transmissíveis seria apenas um de seus componentes. Para o CDC, vigilância em saúde pública é

a coleta contínua e sistemática, análise, interpretação e disseminação de dados relativos a eventos da saúde para uso na ação da saúde pública com o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade e melhorar a saúde p.1 (CDC, 1988).

Já no Brasil, esse movimento é percebido na reorganização dos processos de trabalho de algumas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, a partir de meados dos anos 1990, que passaram a utilizar a

denominação vigilância à saúde ou vigilância da saúde, para designar as novas unidades de suas estruturas organizacionais que promoveram a unificação administrativa entre a área de vigilância epidemiológica e as atividades a ela relacionadas, com a área de vigilância sanitária e de saúde do trabalhador (PAIM, 2003).

Com a extinção do Centro Nacional de Epidemiologia (Cenepi) e a criação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), em 2003, o MS reorganiza a área de epidemiologia e controle de doenças, passando a reunir nessa Secretaria todas as atribuições que eram anteriormente do Cenepi e dos programas que integraram a extinta Secretaria de Políticas de Saúde, como os de controle da tuberculose, da hanseníase, da hepatites virais e das doenças sexualmente transmissíveis e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (Ministério da Saúde, 2003).

Essa alteração na denominação correspondeu não somente a uma reorganização institucional, ao reunir todas as ações de vigilância, prevenção e controle de doenças numa mesma estrutura, mas permitiu a consolidação de um processo de ampliação do objeto da vigilância hoje consolidado nas três esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS).

A adoção do conceito de vigilância em saúde procurou simbolizar essa nova abordagem, mais ampla do que a tradicional prática de vigilância epidemiológica, tal como foi efetivamente construída no país, desde a década de 1970, incluindo além da vigilância das doenças transmissíveis, a vigilância das doenças e agravos não transmissíveis e seus fatores de risco; a vigilância ambiental em saúde a vigilância da situação de saúde, correspondendo a uma das aplicações da área também denominada como análise de situação de saúde (SILVA JÚNIOR, 2004).

O objetivo da vigilância, portanto, passa a responder aos desafios colocados pelo perfil epidemiológico complexo que se apresenta na atualidade.

1.11.1 Sistema de Vigilância Epidemiológica das Meningites

Dentre as DPI, a meningite é a única doença de notificação compulsória no país.

O Sistema de Vigilância Epidemiológica das Meningites (SVEM) foi implantado no ano de 1975, com o objetivo de controlar a Doença Meningocócica (DM), em decorrência de epidemias em várias cidades brasileiras. Contudo, ao longo dos anos, a vigilância das meningites causadas por outras etiologias de interesse para a saúde pública, como a meningite tuberculosa, a meningite por *H. influenzae*, a meningite por *S. pneumoniae* e as meningites virais foram incorporadas ao Sistema.

A partir do ano de 1998, os dados de meningite passaram a ser disponibilizados por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Os objetivos do SVEM são:

- monitorar a situação epidemiológica das meningites no país;
- orientar a utilização das medidas de prevenção e controle disponíveis e avaliar a efetividade do seu uso;
- avaliar o desempenho operacional do sistema de vigilância;
- produzir e disseminar informações epidemiológicas;
- detectar surtos de doença meningocócica e de meningite viral;
- monitorar a incidência dos sorogrupos e sorotipos de *N. meningitidis*, dos sorotipos de *H. influenzae* e *S. pneumoniae* circulantes no país;
- monitorar o perfil da resistência bacteriana das cepas destes microorganismos (Ministério da Saúde, 2005).

Este sistema adota como definição de caso suspeito de meningite: crianças acima de um ano de idade e adultos com febre, cefaléia intensa,

vômitos em jato, rigidez da nuca, sinais de irritação meníngea (sinais de Kernig e/ou Brudzinski), convulsões e/ou manchas vermelhas no corpo.

Em crianças abaixo de um ano de idade, os sintomas clássicos acima referidos podem não ser tão evidentes. É importante considerar, para a suspeita diagnóstica, sinais de irritabilidade, como choro persistente, e verificar a existência de abaulamento de fontanela.

A definição de caso confirmado é todo caso suspeito confirmado através dos seguintes exames laboratoriais específicos: cultura, contra-imuno eletroforese (CIEF) e do teste do Látex; ou com história de vínculo epidemiológico com caso confirmado laboratorialmente por um dos exames especificados acima; ou com exames laboratoriais inespecíficos (bacterioscopia, quimiocitológico ou outro) ou com evolução clínica compatível. O caso pode ser descartado quando seu diagnóstico for confirmado para outra doença.

A meningite faz parte da Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, de acordo com a Portaria GM/MS Nº 1.271, de 06 de junho de 2014. (Ministério da Saúde, 2014). Todos os casos suspeitos devem ser notificados às autoridades municipais de saúde, que por sua vez devem providenciar, de forma imediata, a investigação epidemiológica, bem como avaliar a necessidade de adoção das medidas de controle.

Todos os profissionais de saúde de unidades de saúde e laboratórios públicos e privados são responsáveis pela notificação. A existência de Núcleos Hospitalares de Epidemiologia dentro dos hospitais é um facilitador oportuno para a busca ativa de casos.

O material clínico coletado deve ser processado no Laboratório Local (LL) para orientação da conduta médica. Os exames laboratoriais que devem ser realizados no LL são os exames presuntivos (bacterioscópico e quimiocitológico), a cultura para isolamento bacteriano e o Teste do Látex. As amostras bacterianas isoladas, bem como o LCR devem ser enviadas ao

Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) para identificação etiológica e, se necessário, realização de exames diagnósticos complementares.

Posteriormente, as culturas positivas para isolamento de bactérias são encaminhadas pelo LACEN ao Laboratório de Referência Nacional (LRN), Instituto Adolfo Lutz (IAL), onde são realizados estudos complementares para confirmação da espécie, do sorogrupo, do sorotipo e do sorosubtipo, caracterização molecular e testes de resistência bacteriana.

Frente à notificação de qualquer caso suspeito de meningite deve-se proceder a investigação epidemiológica para obter informações quanto à caracterização clínica do caso e as possíveis fontes de transmissão da doença. Além disso, é importante verificar a necessidade de identificação de contatos e a implementação das medidas de controle cabíveis em cada situação (Ministério da Saúde, 2005).

1.11.2 Sistema de Vigilância Epidemiológica das Pneumonias

A vigilância das pneumonias foi idealizada para ser estruturada a partir de unidades sentinelas tendo como objetivos:

- conhecer o perfil epidemiológico da influenza e pneumonias em menores de cinco anos de idade;
- acompanhar a tendência da morbimortalidade das doenças;
- identificar e caracterizar os agentes etiológicos virais e bacterianos dos casos de pneumonias;
- detectar e responder às situações inusitadas;
- produzir informações epidemiológicas (OPAS, 2009a).

Até a data de publicação da Portaria GM/MS Nº 104, de 25 de janeiro de 2011 (Ministério da Saúde, 2011a) não havia estruturação da vigilância de pneumonias no país, não se conhecendo de forma abrangente o perfil clínico e epidemiológico das pneumonias e seus respectivos agentes

etiológicos. No entanto, devido à complexidade de se estruturar de forma universal esta vigilância no país, o MS optou por definir unidades sentinelas para realizar esta vigilância. No entanto, com revogação dessa portaria, a partir da Portaria GM/MS Nº 1.271, de 06 de junho de 2014 (Ministério da Saúde, 2014), essa vigilância ainda terá que ter regulamentação específica para a sua estruturação e funcionamento, bem como ainda deverá ser estabelecida pelo MS, a rede sentinela que irá participar desta vigilância.

A vigilância sentinela é um método eficiente e de baixo custo para obter dados de alta qualidade em condições relativamente comuns a partir de um número limitado de lugares desde que as definições de caso normatizadas sejam usadas, permitindo que os dados sejam comparados entre diferentes regiões geográficas e entre os países. Dados de alta qualidade, em quantidades limitadas, são suficientes para compreender a epidemiologia e a circulação dos agentes etiológicos causadores das pneumonias e são preferíveis a grandes quantidades de dados de qualidade incerta.

Os critérios de seleção das Unidades de Saúde para formação da rede sentinela são:

- ter representatividade na assistência a pacientes;
- ter condições de coletar amostras clínicas e informações epidemiológicas rotineiramente, conforme definição de caso;
- ter recursos humanos e infraestrutura necessária para coleta, acondicionamento e transporte de amostras clínicas, gestão e comunicação de dados (OPAS, 2009).

1.11.3 Sistema Regional de Vacinas da Organização Pan-Americana da Saúde: sorotipos de *S. pneumoniae* predominantes no Brasil

Para se estimar o impacto das vacinas anti-pneumocócicas em uma dada região há o interesse em se conhecer qual a distribuição dos sorotipos nesta localidade, particularmente os causadores de doenças mais graves,

tendo em vista que a incidência dos sorotipos difere por grupo etário e região geográfica.

Devido à dificuldade de se conseguir realizar o diagnóstico etiológico das pneumonias adquiridas na comunidade, na ausência de bacteremia e empiema, não há dados sobre a frequência dos diferentes sorotipos de pneumococos nessa situação (WARDLAW *et al*, 2006). Desta forma, o monitoramento dos sorotipos causadores das DPI é um importante marcador para se conhecer o perfil epidemiológico das pneumonias bacterianas.

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) instituiu o Sistema Regional de Vacinas (SIREVA), uma rede de vigilância de importantes patógenos imunopreveníveis, incluindo *Streptococcus pneumoniae*. Desde 1993, o Brasil participa do SIREVA que tem como objetivos descrever os sorotipos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* circulantes nos países das Américas e a resistência destas cepas aos antibióticos, entre outros objetivos secundários. O LRN é o IAL (OPS, 2013).

No período de 1977 a 2000, nove sorotipos de pneumococos (1, 5, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) foram identificados como os mais frequentes entre os isolados de crianças menores de 5 anos com DPI, em 76,5% das cepas isoladas de pacientes com meningites no Brasil (BRANDILEONE *et al*, 2003).

No período de 2000 a 2006, o LRN analisou 5.842 cepas de *S. pneumoniae* isoladas de líquido (57%), sangue (31%) e líquido pleural (11%). A maioria das cepas (62%) foi isolada de pacientes com meningite; 28% de pacientes com pneumonia e 2% de pacientes com bacteremia. Em relação à distribuição geográfica, 58,3% das cepas eram procedentes da região Sudeste do país, 22% do Nordeste, 12,3% do Sul, 6,2% do Centro-oeste e 1,2% do Norte. Os sorotipos mais frequentemente identificados foram o 14 (37%); 6B (11%); 18C (6%); 1 e 19F (5% cada um); 5, 6A, 19A e 23F (4%); 9V (3%); 3, 4, 7F (2%); e outros (12%). Foi observada estabilidade dos sorotipos ao longo do tempo, no período de 1993 a 2006, exceto pelo

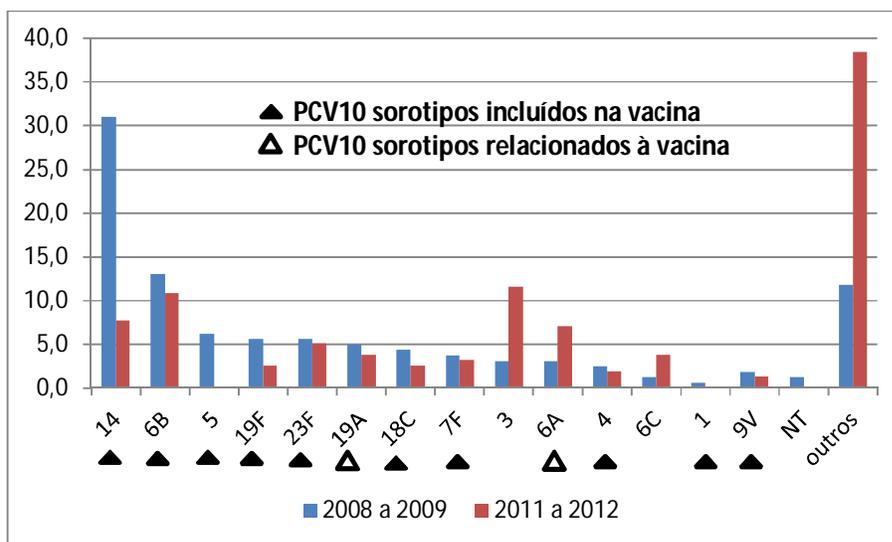
aumento da frequência do sorotipo 14 (relacionado à resistência a antibióticos) e diminuição do sorotipo 1 (BRANDILEONE *et al*, 2003).

Em Salvador, entre setembro de 1997 e maio de 2002, oito sorotipos (14, 5, 6A, 6B, 19F, 9V, 18C e 23F) constituíram 77,2% das 70 cepas isoladas de pacientes menores de 20 anos de idade com DPI (77,1% com diagnóstico de pneumonia e 81,4% menores de 5 anos de idade). Resistência à penicilina foi detectada em 20% das amostras (apenas 1 caso de resistência total), e foi relacionada aos sorotipos 14, 6B e 19F, sendo estes três sorotipos incluídos na PCV-7; 78,6% dos pacientes com infecção por cepas resistentes eram menores de 5 anos de idade. Das cepas isoladas (em menores de 20 anos de idade), 67,2% pertencem a sorotipos incluídos na PCV-7 e 78,6% a sorotipos incluídos na PCV-9 (NASCIMENTO-CARVALHO *et al*, 2003).

Em Uberlândia, de abril de 1999 a março de 2003, dez sorotipos (14, 1, 3, 5, 18C, 6A, 6B, 10A, 19F e 9V) constituíram 72,3% das 148 cepas de *S. pneumoniae* isoladas de pacientes com DPI (61,4% e 21,6% das cepas isoladas, respectivamente, eram de pacientes com pneumonia e meningite; 52% das cepas isoladas de menores de 5 anos de idade), atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Os autores não apresentaram a distribuição de sorotipos por faixa etária, porém no estudo de Brandileone e outros (2003), a frequência de detecção do sorotipo 3 aumentou com a idade, sendo esse o sorotipo mais prevalente em adultos (MANTESE *et al*, 2003).

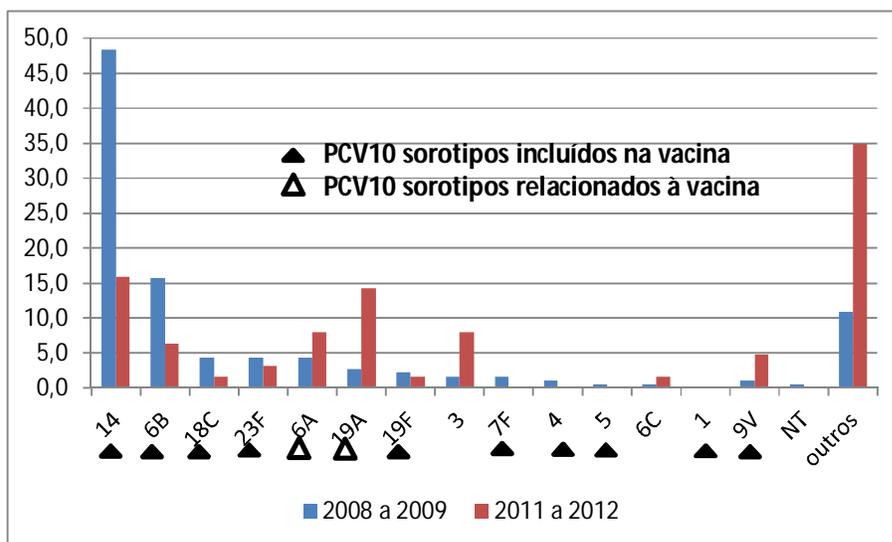
No Distrito Federal, no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2004, os oito sorotipos (14, 6B, 18C, 5, 19F, 23F, 9V e 6A) foram os mais frequentes entre as 232 cepas isoladas de pacientes com meningites (COUTO *et al*, 1999).

Os dados do SIREVA, no país, referentes ao número de isolados de *S. pneumoniae* por sorotipos com maior incidência em menores de dois anos de idade estão apresentados nas Figuras 8 e 9.



Fonte: OPAS, Sireva, 2012.

Figura 8. Proporção de isolamento de *S. pneumoniae* por sorotipo, em crianças menores de 1 ano de idade, 2008 a 2009 e 2011 a 2012, Brasil.



Fonte: OPAS, Sireva, 2012.

Figura 9. Proporção de isolamento de *S. pneumoniae* por sorotipo, em crianças de 12 a 23 meses de idade, 2008 a 2009 e 2011 a 2012, Brasil.

Pode ser observada uma redução importante na identificação dos sorotipos incluídos na PCV-10, tanto no grupo das crianças menores de um de idade quanto naquelas entre 12 a 23 meses, sendo que para o sorotipo 19A, não incluído na vacina, houve pequena redução (1,1%) no grupo menor

de um ano de idade, enquanto que para o grupo de 12 a 23 meses houve um aumento de 11,1%.

Com relação aos sorotipos 3 e 6A, que estão incluídos na PCV-13, foi observado um pequeno aumento na identificação desses sorotipos, tanto no grupo menor de um ano (8,4% e 3,9%, respectivamente) quanto no grupo de 12 a 23 meses (6,3% e 3,6%, respectivamente).

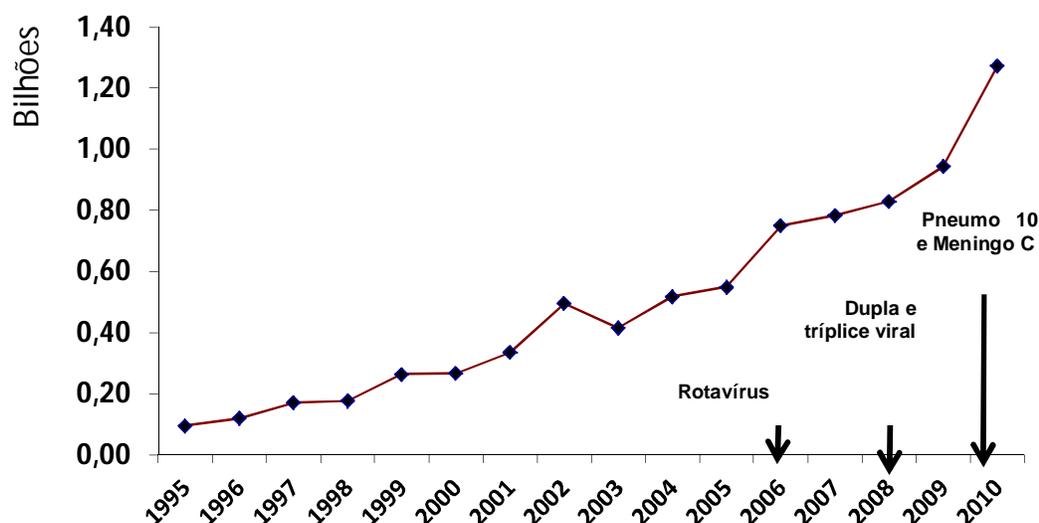
O monitoramento da circulação dos sorotipos, nos anos subsequentes, será fundamental para confirmar esta tendência ou trata-se uma variação sazonal, como também identificar se haverá possíveis aumentos de circulação dos sorotipos não incluídos na vacina.

II. JUSTIFICATIVA

A doença pneumocócica é a causa evitável por vacina de maior relevância na mortalidade infantil em todo o mundo (O'BRIEN *et al*, 2009a).

Em junho de 2009, a PCV-10 conjugada à proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável (HiNT) em 8 sorotipos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 23F) e aos toxóides tetânico e diftérico nos demais (18C e 19F) foi licenciada no Brasil para a imunização de rotina em lactentes. Evidências de eficácia PCV-10 contra a DPI não estavam disponíveis no licenciamento, sendo baseado em dados de imunogenicidade, comparando as respostas imunes aos sete sorotipos da PCV-7, anteriormente licenciada (VESIKARI *et al*, 2009).

A introdução da PCV-10 no Calendário Nacional de Vacinação do PNI teve um custo muito elevado, apresentando um aumento de 30% no orçamento do PNI, passando de R\$ 944 milhões para R\$ 1,3 bilhão, conforme mostra a Figura 10.



Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012

Figura 10. Custos do Programa Nacional de Imunizações com aquisição de imunobiológicos - Brasil, 1995 a 2010.

Impõe-se a necessidade da realização de um estudo para avaliação da efetividade desta vacina na redução de doenças invasivas por *Streptococcus pneumoniae* causadas pelos 10 sorotipos contidos na vacina, em crianças com idade de 2 a 23 meses, após sua introdução no Calendário Nacional de Vacinação e se a proteção conferida poderá contrabalançar o custo da vacinação pela diminuição dos gastos com o tratamento das pneumonias que requerem hospitalizações.

A comprovação da efetividade da PCV-10, pela diminuição da ocorrência de infecções pneumocócicas graves que necessitam da prescrição de antibióticos, permitirá também em novos estudos, avaliar o impacto sobre a prevalência de cepas de pneumococos resistentes aos antimicrobianos no Brasil. Atualmente, a resistência do pneumococo aos antimicrobianos beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), sulfametoxazol-trimetoprim, macrolídeos e quinolonas, é bem conhecida e constitui problema crescente em todo o mundo, inclusive no Brasil.

Estudos imunológicos têm mostrado resposta imune da mesma magnitude contra todos os sete sorotipos incluídos tanto na vacina PCV-7 como na PCV-10, após aplicação da vacina PCV-10, confirmando o critério de não inferioridade determinado pela OMS (PNEUMOCOCCAL..., 2007). Contudo, a resposta contra os sorotipos 6B e 23F foi menor quando co-administrada com a vacina tríplice bacteriana aos 2, 4 e 6 meses - esquema vacinal semelhante ao proposto pelo PNI para inclusão da PCV-10 no calendário infantil brasileiro. Nos estudos de imunogenicidade com a PCV-10, o nível de anticorpos encontrados por ELISA, após a vacinação contra o sorotipo 6A, foi inferior, enquanto contra o sorotipo 19A foi superior, quando comparada à PCV-7. Em contrapartida, este fato não foi observado no ensaio de opsonofagocitose (OPA). Além disto, no estudo com a PCV-11 a eficácia contra OMA causada pelo sorotipo 6B foi de 87,6% (IC95%: 58,4 - 96,3) (PRYMULA *et al*, 2006). A importância dessa diferença entre as respostas imunológicas às duas vacinas para a prevenção da DPI causada por esses sorotipos é desconhecida.

É indiscutível a importância das pneumonias e meningites bacterianas entre as doenças prevalentes na faixa etária pediátrica, nos cenários mundial e nacional, o que ressalta a importância da introdução da PCV-10 no Calendário Nacional de Vacinação do PNI.

O Brasil foi o primeiro país a introduzir a PCV-10 na rotina de imunizações. Do mesmo modo que foi observada a diminuição da morbimortalidade na infância por pneumonias em países que introduziram anteriormente a PCV-7, torna-se necessário realizar o dimensionamento dessa intervenção na população brasileira. Neste sentido, este estudo possibilitará a avaliação desta estratégia de prevenção das infecções pneumocócicas, uma vez que se a efetividade da vacina for elevada poderá, em curto prazo de tempo, apresentar mudança significativa na incidência da doença causando, portanto, impacto na morbimortalidade e contribuindo também para diminuição dos gastos relacionados ao tratamento e a hospitalização.

Uma vez que a vigilância das pneumonias está em seu início de implantação, a partir das unidades sentinelas, o estudo poderá contribuir para o fortalecimento da vigilância de meningites e pneumonias bacterianas invasivas nos dez estados brasileiros que aderiram ao estudo.

Enfim, não há, até o momento, nenhum trabalho publicado sobre a efetividade da PCV-10 que demonstre o efeito desta vacina e os consequentes benefícios para a população no contexto da rotina de vacinação do Brasil.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade da vacina PCV-10 contra DPI, em crianças com idade compatível para receber pelo menos uma dose da vacina (de dois até 23 meses de idade), a partir de sua introdução no calendário de vacinação da criança, em dez estados brasileiros.

3.2 Objetivos específicos

- Estimar a efetividade da PCV-10 contra os sorotipos de pneumococo contidos na formulação da vacina e identificados com maior frequência nos casos das doenças invasivas investigadas no estudo;
- Estimar a efetividade da PCV-10 separadamente contra pneumonias invasivas (bacteremia/sepsis) e meningites pneumocócicas;
- Estimar a efetividade PCV-10 segundo o número de doses administradas;
- Estimar a efetividade da PCV-10 com uma dose de *catch-up* em crianças de 12 a 23 meses de idade no contexto de vacinação em massa.

IV. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Área do estudo

O Brasil é um país da América Latina de renda média-alta, com uma coorte de nascimento anual de aproximadamente três milhões de crianças Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC) e um produto interno bruto (PIB) per capita de US\$ 8.300 (WORLD BANK, 2010).

O estudo foi desenvolvido em 10 Unidades Federadas (UF) do país que apresentaram os critérios de elegibilidade, a saber: ter uma vigilância epidemiológica efetiva para meningite, considerando os maiores números de casos de meningite pneumocócica notificados no SINAN; ter maior número de cepas enviadas ao IAL no período 2001 a 2008; contar com hospitais com Núcleos Hospitalares de Epidemiologia ativos e articulados com a vigilância epidemiológica municipal e estadual; ter potencial para implantação da vigilância sentinela para as pneumonias; apresentar uma boa integração entre vigilância epidemiológica e os LACEN. Foi ainda considerado que a pesquisa tivesse pelo menos uma Unidade Federada (UF) de cada uma das cinco regiões brasileiras.

Dessa maneira, foram selecionadas as seguintes UF: São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Ceará, Bahia, Pernambuco, Distrito Federal, Goiás e Amazonas.

4.2 Tipo de estudo

Caso-controle pareado por idade e local de residência, na proporção 1:4. Definiu-se por utilizar quatro controles, visando diminuir o tamanho da amostra de casos e a variabilidade dos controles em relação a possíveis vieses de seleção.

Optou-se por utilizar controles pareados por bairro de residência para garantir que tanto os casos como os controles tivessem a mesma probabilidade de se vacinar, eliminando assim o viés de falta de acesso à vacina. Outro fator que é controlado por esse método de pareamento é uma

eventual diferença de circulação de cepas entre os locais de residência dos casos e dos controles. Por outro lado, esse tipo de pareamento elimina a possibilidade de detectar diferença da efetividade da vacina segundo local de residência e possivelmente segundo o nível sócio econômico.

Estudos caso-controle são adequados para medir a efetividade de uma vacina, principalmente quando não há uma vigilância estabelecida, não havendo, portanto, outro método que seja capaz de avaliar essa medida nessa situação.

4.3 Período do estudo

Foram incluídos no estudo os casos ocorridos após a implantação PCV-10 em cada uma das 10 UF participantes (primeira UF implantou a vacina em 01 março de 2010 e a última em 01 de setembro de 2010) até dezembro de 2012. Pretendeu-se captar o maior número de casos de doença invasiva com cepas de pneumococo ao longo dos dois anos do estudo.

4.4 Definição de caso

Os casos de DPI foram definidos como aqueles com *S. pneumoniae* identificado em um fluido normalmente estéril (por exemplo, sangue, líquido, líquido pleural) e com identificação do sorotipo em uma criança que estava em idade elegível (de dois até 23 meses de idade) para receber pelo menos uma dose da PCV-10

4.4.1 Critérios de inclusão dos casos

- Crianças que estavam em idade elegível para receber pelo menos uma dose de PCV-10;
- crianças que residiam nas UF participantes da pesquisa e que apresentaram DPI após 15 dias da data de implantação da vacina PCV-10 na respectiva UF de residência.

4.4.2 Critério de exclusão do caso

- Criança que tenha recebido outra vacina anti-pneumocócica que não a PCV-10.

4.4.3 Detecção dos casos

Os casos foram identificados por meio da vigilância laboratorial ativa em hospitais participantes do estudo, contando com as atividades já realizadas pelas equipes na vigilância epidemiológica das meningites, porém havendo uma intensificação da frequência de realização da cultura do líquido. Além disso, foram identificados hospitais que realizavam hemocultura na investigação de casos de doenças invasivas, principalmente pneumonias bacterianas, estimulando-se a realização deste exame, a fim de captar o maior número possível de casos com cepas de pneumococo isoladas de fluidos estéreis.

Inicialmente os casos foram detectados apenas por meio de cultura. Em dezembro de 2010, o protocolo foi alterado para incluir casos em que *S. pneumoniae* que foram detectados por *real-time polymerase chain reaction Atargeted - lyt* (RT-PCR) (MENEZES *et al*, 2013) em líquido cefalorraquidiano ou pleural, em laboratórios pertencentes a três UF (São Paulo, Bahia e Goiás) que passaram rotineiramente a utilizar este método. Amostras de pneumococos isolados foram enviadas ao IAL para confirmação e sorotipagem usando a reação *Quellung* (CDC, 2013). Os sorotipos dos casos detectados por RT-PCR foram determinados utilizando um ensaio de PCR multiplex para 40 sorotipos.

Foi utilizada a rede dos LACEN e LRN para apoiar na identificação e caracterização das cepas isoladas e avaliação da susceptibilidade antimicrobiana.

Foram classificados como sorotipos da vacina aqueles sorotipos incluídos na PCV-10 (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) ou aqueles relacionados com a vacina, mesmo não sendo um sorotipo incluído na vacina, mas que pertence ao mesmo sorogrupo de um sorotipo que está

incluído na vacina (6A, 6C, 6D, 7C, 9N, 18A, 18B, 19A e 23A). Cepas isoladas por PCR como 6A/6B foram consideradas relacionadas com a vacina, porém não foram incluídas nas estimativas de efetividade específica dos sorotipos, pois a técnica não permite a identificação específica do sorotipo 6A ou 6B. Todos os outros sorogrupos não incluídos na vacina foram considerados como sorotipos não incluídos na vacina.

O estudo não interferiu nos protocolos de manejo clínico dos hospitais das UF participantes.

4.4.4 Investigação de casos

Os responsáveis estaduais pela pesquisa, em conjunto com a vigilância epidemiológica das meningites, investigaram todos os casos hospitalizados de DPI em crianças elegíveis para o estudo, com o objetivo de coletar dados da presença de comorbidades, história de vacinação da criança, entre outros (Anexo I).

Aqueles casos que não puderam ser investigados durante o período de hospitalização, os respectivos endereços foram identificados por meio do SINASC, sistema que apresenta abrangência nacional e que consegue captar mais de 95% de todos os nascimentos registrados anualmente no país.

4.5 Definição de controle

Crianças saudáveis que não apresentavam DPI no momento do estudo.

4.5.1 Critérios de inclusão de controles

- Crianças nascidas +/- um mês após a data de nascimento do caso identificado;
- crianças que residiam no mesmo bairro ou bairro vizinho dos casos identificados nas 10 UF participantes da pesquisa. Foi considerado o nome do bairro que estava registrado na ficha de

investigação do caso, para se buscar os seus respectivos controles.

4.5.2 Exclusão de controles

- Crianças que residiam na mesma casa de um caso identificado ou crianças anteriormente selecionadas como um caso;
- Crianças que apresentarem DPI, de acordo com a definição estabelecida e que não haviam sido identificadas anteriormente.

4.5.3 Detecção de controles

Os controles foram identificados de forma retrospectiva, a partir da identificação do caso com o qual o controle foi pareado.

Para cada caso identificado foram selecionados quatro controles pareados por idade e por bairro de residência. Os potenciais controles foram identificados por meio do SINASC.

A lista foi gerada a partir de definição de controle. Caso houvesse mais de quatro crianças que atendessem os critérios de inclusão, foi realizado sorteio aleatório para determinar a ordem para se buscar os potenciais controles para participar do estudo. Se menos de quatro crianças em idade elegível foram selecionadas nesta listagem, os potenciais controles foram procurados nos bairros vizinhos. Na identificação da ocorrência de gêmeos na listagem de potenciais controles, um foi escolhido aleatoriamente.

Na listagem de crianças potenciais para participar do grupo controle foram utilizados outros sistemas que utilizam registros de saúde pública (registros de triagem neonatal - teste do pezinho - e de registro para o Programa de Saúde da Família do Brasil) para checar endereços que também incluem esta informação.

4.5.4 Investigação de controles

Para localizar os potenciais controles, a equipe de campo contactou os pais ou responsáveis, por telefone, se nenhum número de telefone estava disponível, os entrevistadores visitaram os endereços fornecidos. Foi definido que um mínimo de cinco tentativas deveria ser feito para contactar os responsáveis dos potenciais controles. Se os pais/responsáveis não fossem localizados ou se recusassem a participar da pesquisa, o próximo potencial controle relacionado na listagem foi contactado (Anexo II).

4.6 Avaliação da situação vacinal

Casos e controles foram incluídos no estudo independentemente dos registros sobre a situação vacinal estarem disponíveis. A principal fonte de dados do histórico de vacinação foi a caderneta de vacinação da criança. Se os registros da caderneta não estavam disponíveis, buscou-se a obtenção dos dados de vacinação da criança pelo cartão espelho que se encontra na unidade de saúde na qual a criança foi vacinada.

Se o responsável/responsável relatou que a criança nunca recebeu vacina, nenhuma documentação escrita foi solicitada e a criança foi considerada como não vacinada para a PCV-10. Nos casos que não foram encontrados o cartão de vacinação da criança ou não se obteve as informações da situação vacinal no cartão espelho, esta criança permaneceu registrada no banco de dados, mas foi excluída da análise de efetividade da PCV-10.

As doses aplicadas com 15 dias ou menos do início da doença do caso foram desconsideradas tanto para o caso como para o controle.

Sempre que necessário, os pais foram orientados quanto à importância de completar o esquema de vacinação da criança.

4.7 Coleta de dados

Para todos os casos e controles, a equipe de campo realizou uma entrevista presencial com um dos pais ou responsáveis pela criança, por meio de um questionário padronizado. Foram coletados dados demográficos e pessoais, tais como renda familiar, número de pessoas que residem no domicílio, escolaridade materna e exposição ao fumo no ambiente doméstico (ANEXO I e II).

O responsável foi questionado sobre doenças crônicas na criança, incluindo asplenia, anemia falciforme, anemia hemolítica, HIV/AIDS, câncer, diabetes, asma e doença pulmonar crônica, cardiovascular, doença renal ou hepática, além da informação sobre uso de drogas imunossupressoras e ocorrência de transplante de órgãos. Também foram coletados dados sobre frequência em creche, aleitamento materno e outros fatores potencialmente associados tanto à doença pneumocócica invasiva quanto à situação vacinal.

Para os casos, o prontuário foi revisado para determinar a síndrome clínica (meningite, pneumonia, bacteremia/sepsé ou outra doença) (ANEXO I).

4.8 Entrada e gestão de dados

Durante a coleta de dados, os questionários foram analisados para verificar os motivos pelos quais os dados estavam incompletos. Se houvesse necessidade, o coordenador do projeto buscava obter as informações para complementar os questionários.

Os questionários para cada caso com seus respectivos controles foram arquivados no próprio local onde foram gerados.

Uma cópia dos questionários foi encaminhada ao Ministério da Saúde (MS) para estruturar o banco de dados, a partir da realização de dupla digitação.

4.9 Programas de computação utilizados

Foram utilizados os seguintes programas de computação para apoiar o acompanhamento da pesquisa e a análise dos dados:

- *Excel*: para construção de questionários e planilhas de acompanhamento dos casos e controles elegíveis;
- *Epi-Info 6.04 d*: para entrada de dados;
- *SAS (versão 9.3)*: para realização das análises estatísticas.

4.10 Análise de dados

4.10.1 Definição de variáveis

- **Exposição**: vacinação com a PCV-10.
- **Desfecho**: doença invasiva por *S. pneumoniae* em crianças elegíveis para o estudo.
- **Variáveis controladas**: idade e local de residência por serem possíveis confundidoras. Essas variáveis foram controladas por pareamento.

4.10.2 Análise estatística

A medida de efeito utilizada foi a razão de chances (*Odds Ratio* – OR ajustado). Tratando-se de um caso-controle pareado por idade, a modelagem foi realizada utilizando-se a regressão logística condicional, observando-se o seguinte plano de análise:

- foi definida uma "data de referência" para verificação se as crianças selecionadas como controles estavam adequadamente selecionadas, combinando a sua idade com a idade que o seu caso pareado tinha no momento da hospitalização/atendimento médico;
- para a análise, as doses de vacinas foram consideradas válidas se fossem recebidas pelo menos 15 dias antes da internação/atendimento médico para casos, ou "data de referência" para controles. As crianças foram consideradas "com esquema vacinal atualizado para a sua

idade, de acordo com esquema vacinal adotado pelo PNI (EVA)” se o número de doses válidas fosse igual ou maior ao número de doses recebidas, de acordo com a sua idade na data da hospitalização ou data de referência, relacionando o momento em que foi introduzida a PCV-10 na UF de residência da criança (reiterando que algumas crianças eram elegíveis apenas para a dose de *catch-up*);

- inicialmente foi realizada análise descritiva dos dados, por meio de técnicas estatísticas de análise univariada, para obter estimativas não ajustadas da medida de efeito;
- em seguida, foi realizada a modelagem com regressão logística para estimativa do efeito protetor, utilizando-se *Odds ratio* – razão de chances (OR) pareado obtido na análise: $(1 - \text{Odds ratio ajustado}) \times 100\%$ para os sorotipos incluídos na vacina e para aqueles relacionados à vacina (isto é, sorotipos não incluídos na PCV10, mas do mesmo sorogrupo dos sorotipos incluídos na PCV-10);
- as variáveis que na análise univariada alteraram a razão de chances ou o exponencial do parâmetro beta para a efetividade da PCV-10 $\geq 20\%$ foram incluídas em modelo multivariado ajustado;
- foram avaliadas as potenciais variáveis de confusão e foi encontrado que apenas o recebimento na rotina de imunização da criança com pelo menos uma dose da vacina tetravalente: DTP-Hib e doenças crônicas anteriores alteraram substancialmente estimativas de efetividade da vacina;
- Para estas análises foram adotados os seguintes parâmetros estatísticos:
 - ✓ intervalo de confiança: 95%; e
 - ✓ nível de significância: $p < 0,05$.

4.11 Capacitação dos investigadores envolvidos no projeto

Foram realizadas capacitações com as equipes locais que trabalharam diretamente nas atividades do estudo nos estados. Um dos pontos importantes da capacitação foi assegurar que os coordenadores da vigilância e entrevistadores em cada local recebessem treinamento sobre como obter o consentimento voluntário informado e como assegurar a confidencialidade dos dados das famílias que participaram do estudo, além de proporcionar uniformidade no processo investigatório.

4.12 Considerações éticas

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por meio do registro nº 16.229 (Anexo III) e da Comissão do Protocolo de Estudo da OPAS.

Os dados coletados nesta pesquisa foram conduzidos de acordo com a legislação brasileira vigente no atual momento (Resolução CNS nº 466/12), obedecendo aos preceitos éticos e Normas Internacionais para pesquisa envolvendo seres humanos (Declaração de Helsinque e ICH/GCP – International Conference on Harmonization on Good Clinical Practice).

O Protocolo do Estudo foi classificado pelo CDC como sendo uma avaliação de um programa de saúde pública, portanto, não sendo considerado objeto de pesquisas em humanos. Neste sentido, pela avaliação do CDC não houve necessidade de que seu Comitê de Ética avaliasse o protocolo do Estudo.

O estudo não ofereceu riscos aos sujeitos da pesquisa, tendo sido assegurado o sigilo dos sujeitos envolvidos, além de ter oferecido benefícios coletivos, por meio de dados que subsidiarão decisões em saúde pública, além do que os pais foram orientados quanto à importância de completar o esquema de vacinação da criança, quando foi encontrada alguma criança sem esquema vacinal completo para quaisquer vacinas disponíveis no Calendário Nacional de Vacinação.

O coordenador da pesquisa no estado e sua equipe apresentaram aos pais/responsáveis os objetivos do estudo e por que foram incluídos no estudo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para consentimento por escrito sobre a sua participação no estudo (Anexos IV e V).

4.13 Comitê de Monitoramento da Pesquisa

Foi criado um Comitê de Monitoramento da Pesquisa, constituído pelos profissionais abaixo relacionados, com experiência na área de vigilância, imunizações e laboratório, especialmente com atuação em atividades sobre pneumococo: Orlando Cesar Mantese (Universidade Federal de Uberlândia), Eitan Berezin (Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo), Cicero Dias (Faculdade de Medicina da Santa Casa do Rio Grande do Sul), Cristiana Nascimento (Fiocruz/BA), Joice Reis (Fiocruz/BA), Ana Lucia Andrade (Universidade Federal de Goiás) e Solange Andrade (Fundação de Medicina Tropical de Manaus).

V. RESULTADOS

Um total de 398 casos de DPI confirmados laboratorialmente foi identificado durante o período de estudo. No geral, 73 (18,8%) desses casos não foram incluídos: 15 (3,7%) se recusaram a participar, 26 (6,5%) não puderam ser localizados e 32 (8,0%) não tinham cepa isolada ou material clínico suficiente disponível para o teste confirmatório (Figura 11).

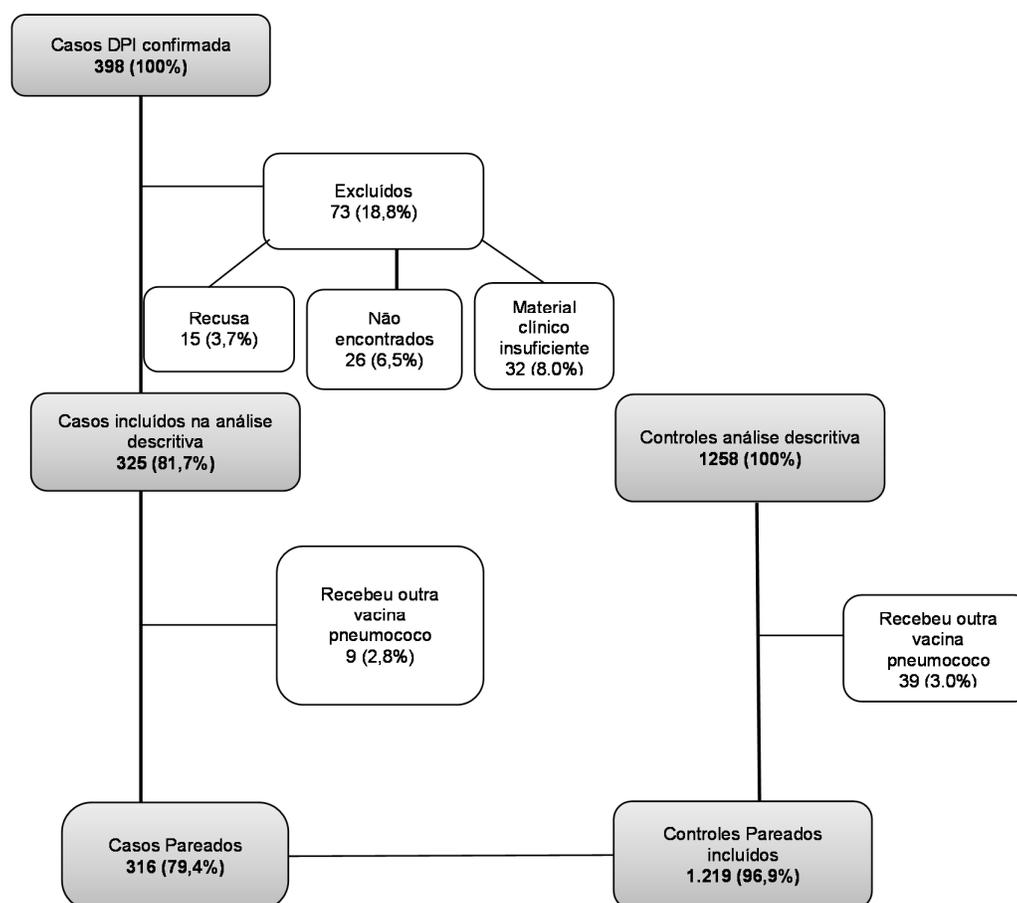


Figura 11. Fluxograma de seleção de casos e controles.

Entre 325 casos incluídos no estudo, a idade mediana foi de 13,3 meses com um intervalo de 2,6 – 53,1 meses. Cerca de metade de todos os casos tiveram uma síndrome clínica de meningite, e 151 (46,5%) foram causados por um sorotipo vacina (Tabela 9).

Entre todos os casos, 77 (24%) casos morreram e 151 (46%) casos apresentaram sorotipos incluídos na vacina (Tabela 9).

Tabela 9. Características demográficas e clínicas dos casos incluídos no estudo (N= 325).

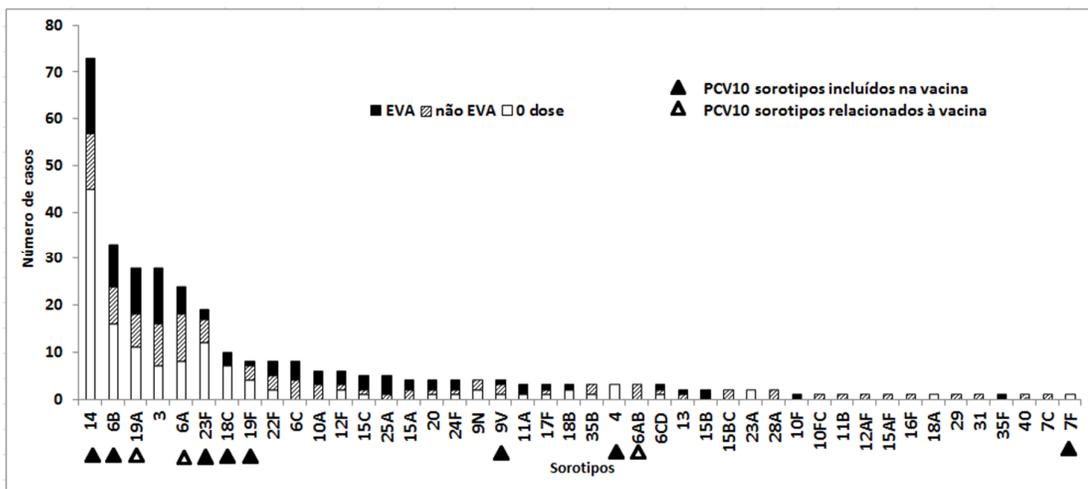
Características	
Idade (meses)	
Média	16,6
Mediana	13,3
Intervalo	2,6 - 53,1
Síndrome Clínica	
Meningite	158 (49%)
Pneumonia com bacteremia*	129 (40%)
Bacteremia com efusão	36 (11%)
Bacteremia	2 (<1%)
Método de detecção	
Isolamento Cultura	307 (94)
PCR fluido cefalorraquidiano/fluído pleural	18 (6)
Sorotipo	
Incluído na vacina [†]	151 (46)
Relacionado à vacina [‡]	77 (24)
Não incluído na vacina [§]	97 (29,8)
Hospitalização	
Internação	17 (5)
Hospitalização sem cuidados intensivos	187 (58)
Hospitalização com cuidados intensivos	121 (37)
Óbitos	
Total de óbitos	77 (24,0)
Entre nos casos de meningite	57 (36,0)
Entre nos casos de pneumonia	19 (12,0)
Entre os casos de bacteremia	1 (50%)

[†] PCV10 sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

[‡] Sorotipos não incluídos na PCV10, mas do mesmo sorogrupo dos sorotipos incluídos na PCV-10

[§] Sorotipos não incluídos na PCV10 e não do mesmo sorogrupo dos sorotipos incluídos PCV-10

O sorotipo mais comum entre todos os casos foi o 14 (n = 73 [22%]), seguido pelo sorotipo 6B (n = 33 [10%]), 19A (n = 28 [9%]), 3 (n = 28 [9%]), 6A (n = 24 [7%]) e 23F (n = 19 [6%]) (Figura 12). Nenhum caso foi causado pelos sorotipos 1 e 5 e houve apenas 1 caso detectado pelo do sorotipo 7F.



EVA= esquema vacinal atualizado para a idade da criança, de acordo com o esquema vacinal adotado pelo PNI.

PCV10= vacina anti-pneumocócica conjugada 10 valente.

Figura 12. Sorotipos de pneumococo dos casos de doença pneumocócica invasiva (n=325).

Um total de 1.258 controles foi pareado com os 325 casos com sorotipo disponível. Entre esses controles a idade mediana foi de 13,7 meses (com intervalo de 2,6 – 53,1 meses), sendo que 1016 (81%) desses controles pertenciam ao mesmo bairro dos casos correspondentes, enquanto que 242 (19%) eram dos bairros adjacentes.

Todas as crianças identificadas no estudo tinham histórico de vacinação documentado e estava disponível no momento da entrevista, incluindo cinco crianças cujos pais/responsáveis relataram que a criança não tinha recebido qualquer vacina.

De 1583 crianças (325 casos e 1258 controles), nove (3%) dos casos e 39 (3%) dos controles tinham recebido uma vacina pneumocócica diferente

da PCV-10 (42 [3%] crianças receberam a PCV-7, quatro crianças [<1%] receberam a PCV-13 e duas crianças [<1%] receberam a PPV23), e, portanto, foram excluídas da análise de efetividade da PCV-10; assim como as demais crianças que não tinham recebido nenhuma dose da vacina pneumocócica.

Desta forma, foi pareado um total de 316 casos (idade mediana de 13,2 meses [intervalo de 2,6 – 53,1 meses]) e 1219 controles (idade mediana 13,3 meses [intervalo de 2,6 – 53,1 meses]) para a análise de efetividade da PCV-10 (Figura 11).

Casos e controles incluídos na análise de efetividade da PCV-10 foram semelhantes com relação a várias características demográficas e pessoais, tais como, educação materna, renda e aglomeração na residência, definida como a razão entre o número de moradores na residência pelo número de cômodos usados para dormir maior que dois (Tabela 10). As doenças crônicas, parto prematuro, baixo peso ao nascer, uso de drogas imunossupressoras, presença de outra criança menor de 5 anos na residência e a frequência a creches foram significativamente mais prevalentes entre os casos e aleitamento materno exclusivo foi significativamente menos prevalente (Tabela 10).

A maioria das crianças tinha recebido pelo menos uma dose da vacina tetravalente (DTP/Hib), no entanto, uma diferença estatisticamente significativa na cobertura de DTP/ Hib foi observada entre os casos (93,4%) e controles (98,1%), $p < 0,0001$ (Tabela 10).

Um total de 187 (59, 2%) casos tinha recebido pelo menos uma dose de PCV-10; incluindo 61 casos (41%) de 147 que foram causados por sorotipos incluídos na vacina; 48(64%) casos de 75 que foram causados por sorotipos relacionados à vacina e 78(83%) casos de 94 que foram causados por sorotipos não incluídos na vacina; 915(75%) de 1.219 controles tinham recebido pelo menos uma dose de PCV-10.

94(29,7%) de 316 casos e 521(42,7%) de 1.219 controles foram considerados com esquema vacinal atualizado para a sua idade, de acordo com o esquema vacinal adotado pelo PNI (EVA), sendo que desses 94 casos, 32(34%) foram causados por sorotipo incluído na vacina, 22(23%) foram causados por sorotipos relacionados à vacina e 40 (43%) foram causados por sorotipos não incluídos na vacina.

Apenas duas crianças encontradas, no momento da introdução da vacina na sua UF, tinham recebido mais do que o número recomendado de doses; uma criança de 17 meses tinha recebido duas doses (mas teria que ter recebido apenas a dose de *catch up*) e uma criança de nove meses tinha recebido 4 doses (mas deveria ter recebido apenas três doses primárias).

Tabela 10. Características dos casos (n=316) e controles (n=1219) incluídos na análise de efetividade da PCV-10 **.

Variáveis	Casos n (%)	Controles n (%)	Valor de p (pareado)
Sexo masculino	173(55)	630(52)	0,3181
Escolaridade da mãe <12 anos de estudo	61(19)	255(21)	0,2752
Baixa renda familiar ^{††}	147(47)	519(43)	0,2098
Aglomerado ^{‡‡}	178(56)	664(54)	0,5973
Doença crônica ^{§§}	85(27)	96(8)	<0,0001*
Asma	42(13)	71(6)	<0,0001*
Prematuridade (<37 semanas de gestação)	42(13)	82(7)	<0,0001*
Baixo peso ao nascer (<2500 gramas)	39(12)	83(7)	0,0017*
Uso de drogas imunossupressoras	25(8)	22(2)	<0,0001*
Frequente creche diariamente	127(40)	357(29)	<0,0001*
Presença de outra criança <5 anos na residência	148(47)	477(39)	0,0110
Aleitamento materno exclusivo até três meses de idade	177(56)	804(66)	<0,0001*
Contato diário com fumante na residência	113(36)	387(32)	0,0800
História Vacinal ^{***}			
≥1 dose de DTP-Hib	295(93)	1196(98)	<0,0001*
0 dose PCV-10	129(41)	304(25)	Ref
1 dose PCV-10	78(25)	399(33)	<0,0001*
2 doses PCV-10	34(11)	173(14)	<0,0001*
3 doses PCV-10	48(15)	221(18)	<0,0001*
4 doses PCV-10	27(9)	122(10)	<0,0001*

** Dados ignorados foram excluídos do denominador

†† Definido como rendimento mensal domiciliar per membro da família ≤ 50% do salário mínimo mensal padrão

‡‡ Definido como a razão entre o número de moradores na residência pelo número de cômodos usados para dormir >2

§§ Definido como tendo uma ou mais das seguintes doenças: asplenia, anemia falciforme, anemia hemolítica, HIV / AIDS, câncer, transplante de órgãos, diabetes e doença pulmonar crônica, cardiovascular, renal ou doença hepática

* significante

*** Incluem apenas as doses de vacina recebidas, pelo menos 14 dias antes da data de referência, para os casos foi definida como data da hospitalização (atendimento ambulatorial se não hospitalizado). Para controle a data de referência é aquela em que a sua idade em dias era a mesma idade do caso correspondente à hospitalização / atendimento ambulatorial.

Foram avaliadas as potenciais variáveis de confusão e foi encontrado que apenas o recebimento na rotina de imunização da criança com uma dose de DTP/Hib e doenças crônicas anteriores alteraram o β acima de 20% sendo, portanto, incluídas na análise multivariada.

A efetividade ajustada do EVA para os sorotipos incluídos na vacina foi de 83,8% (IC95%: 65,9 – 92,3%) e para os sorotipos relacionados à vacina foi de 77,9% (IC95%: 41,0 - 91,7%). Não houve proteção significativa contra os sorotipos não incluídos na vacina: 37,5% (IC95%: -65,4 – 76,4%) (Tabela 11).

A efetividade de pelo menos uma única dose de PCV-10 para os sorotipos incluídos na vacina foi 81,9% (IC95%: 64,4 – 90,8%) e para os sorotipos relacionados à vacina foi 74,1% (IC95%: 38,3 – 89,1%) (Tabela 11).

A efetividade de uma única dose de PCV-10 entre crianças de 12-23 meses, no momento da introdução da vacina foi 68,0% (IC 95 %:17, 6 - 87, 6%) para os sorotipos incluídos na vacina. Não houve nenhuma proteção significativa contra os sorotipos relacionados à vacina (Tabela 11).

As estimativas pontuais de efetividade ajustadas para ter recebido pelo menos duas doses, exatamente três doses e pelo menos três doses foram superior a 95%, enquanto a estimativa pontual de proteção contra a exatamente quatro doses foi de 67,7%, no entanto, essa diferença não foi significativa (Tabela 11), ressalta-se que apenas um par discordante (caso-controle) contribuiu para o modelo de análise de quatro doses.

A efetividade ajustada da vacina contra meningite pneumocócica (meningite) e outras síndromes de doenças pneumocócicas invasivas (não meningite) para os sorotipos relacionados à vacina foi semelhante (81,3 % e 87,7%, respectivamente) (Tabela 11).

Em relação aos sorotipos específicos, foi encontrada proteção significativa para os sorotipos 14 de 87,7% (IC 95%: 60,8 - 96,1%), para o 6B de 82,8% (IC 95%: 23,8 – 96,1%) e para o 19A de 82,2% (IC 95%: 10,7 – 96,4%) (Tabela 11).

A efetividade ajustada dos sorotipos incluídos na PCV-7 foi 83,2% (IC 95%: 64,7 – 92,1%) (Tabela 11).

As estimativas de efetividade ajustada contra os sorotipos 23F, 6A (sorotipo relacionado à vacina) e 3 (não incluído na vacina) não foram significativas para EVA (Tabela 11).

Alteração do limiar inferior para identificar possíveis variáveis de confusão (mudança de $\geq 10\%$ ao invés de $\geq 20\%$) não alterou o valor de β ou de *Odds Ratio*.

Tabela 11. Análise da efetividade da PCV-10 contra formas invasivas de doença pneumocócica entre casos (n=316) e controles (n=1219)

Desfecho	Exposição ⁱⁱ	Estratos ⁱⁱⁱ	Efetividade bruta		Efetividade ajustada ⁱ	
			EV (%)	(IC95%)	VE(%)	(95% CI)
Todos						
VT DPI ^{iv}	EVA	61/147	86,5	(73,2 - 93,2)	83,8	(65,9 - 92,3)
VT-relacionado DPI ^v	EVA	21/75	83,7	(58,7 - 93,6)	77,9	(41,0 - 91,7)
Não-VT DPI ^{vi}	EVA	18/94	25,4	(-79,2 - 68,9)	37,5	(-65,4 - 76,4)
Crianças elegíveis para receber uma dose (catch up – 12 – 23 meses)						
VT DPI	1 dose	29/44	70,3	(24,0 - 88,4)	68,0	(17,6 - 87,8)
VT-relacionado DPI	1 dose	11/15	51,0	(-103,1 - 88,2)	40,6	(-190,2 - 87,8)
Não-VT DPI	1 dose	6/10	-94,9	(-1047,3 - 66,9)	-72,6	(-972,1 - 72,2)
Todos por número de doses recebidas						
DPI SV	Pelo menos 1 dose	78/147	83,7	(70,1 - 91,2)	81,9	(64,4 - 90,8)
DPI SV	2 doses	15/124	90,5	(72,4 - 96,7)	89,9	(64,1 - 96,6)
DPI SV	Pelo menos 2 doses	17/124	96,6	(88,6 - 99,0)	95,9	(84,0 - 98,9)
DPI SV	3 doses	4/108	97,5	(87,2 - 99,5)	96,4	(80,2 - 99,3)
DPI SV	Pelo menos 3 doses	5/108	96,7	(86,1 - 99,2)	95,4	(78,1 - 99,0)
DPI SV	4 doses	1/80	73,5	(-20,4 - 94,2)	67,7	(-58,0 - 93,4)
Todos pela síndrome clínica						
Bacteremia/sepsis(VT)	EVA	26/75	88,2	(67,1 - 95,7)	81,3	(46,9 - 93,4)
Meningite (VT)	EVA	35/72	85,1	(61,6 - 94,2)	87,7	(61,4 - 96,1)
DIP por sorotipo						
14	EVA	29/72	87,2	(61,8 - 95,7)	87,7	(60,8 - 96,1)
6B	EVA	11/32	87,5	(47,2 - 97,1)	82,8	(23,8 - 96,1)
19A	EVA	9/26	90,2	(56,5 - 97,8)	82,2	(10,7 - 96,4)
3	EVA	9/28	5,5	(-278,4 - 76,4)	7,8	(-271,9 - 77,1)
6A	EVA	6/24	36,3	(-184,4 - 85,7)	14,7	(-311,6 - 82,3)
23F	EVA	9/18	85,6	(7,7 - 97,7)	57,8	(-336,7 - 95,9)
Sorotipos PCV-7 ^{viii}	EVA	61/146	86,5	(73,2 - 93,2)	83,2	(64,7 - 92,1)

DPI SV =doença pneumocócica invasiva dos sorotipos incluídos na PCV-10 ; EVA =esquema vacinal atualizado para a idade da criança; EV= Efetividade da vacina

i Ajustado para receber ≥ 1 dose de tetravalente (DTP-Hib) e qualquer doença crônica

ii Referência utilizada para calcular *odds ratio* para todas as exposições é 0 doses

iii Só estratos em que casos e controles têm estado vacinal discordante e contribuíram para modelo

iv VT= sorotipos incluídos na PCV-10 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

v VT-relacionado= Sorotipos não incluídos na PCV-10, mas do mesmo sorogrupo dos sorotipos incluídos na PCV-10

vi não-VT= Sorotipos não incluídos na PCV-10 e não do mesmo sorogrupo dos sorotipos incluídos PCV-10

vii Idade ≥ 12 meses, quando PCV-10 foi introduzida na UF de residência da criança e era elegível para receber 1 dose: casos n = 69, n = 261 controles

viii PCV-7= sorotipos incluídos PCV-7: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

VI. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo fornece evidências da efetividade da PCV-10 quando usada para a imunização de rotina em crianças de até um ano de idade, em um programa nacional de vacinação pública em um país de renda média. Os resultados deste estudo são consistentes com o único estudo de ensaio clínico randomizado sobre a eficácia PCV-10, o qual constatou que a vacina foi altamente eficaz para a prevenção de DPI (100%, IC95%: 74,3-100%) (PALMU *et al*, 2013) e com estudos pré-licenciamento usando correlatos sorológicos de proteção (VESIKARI *et al*, 2009).

Embora relativamente poucas crianças tenham recebido o esquema completo de quatro doses, que foi adotado pelo PNI, verificou-se que duas ou três doses de PCV-10 apresentaram mais de 95% de efetividade contra os sorotipos incluídos na vacina.

Foram identificados resultados semelhantes de efetividade para os sorotipos incluídos na vacina contra meningites e pneumonias ou bacteremia, acima de 81%.

Os resultados deste estudo fornecem uma visão sobre a efetividade sorotipo-específica para os sorotipos 14 e 6B, os dois sorotipos incluídos na vacina e mais comuns entre os casos registrados no Brasil, bem como para os sorotipos relacionados à vacina, em especial, o sorotipo 19A.

A PCV-10 foi inicialmente licenciada com base em estudos que demonstraram não-inferioridade para correlatos imunológicos de proteção contra os sete sorotipos incluídos na PCV-7 (DAGAN; FRASCH, 2009) que levou a quedas dramáticas da DPI em locais onde PCV-7 foi usada em crianças nas rotinas dos programas de imunização (FITZWATER *et al*, 2012).

Nos estudos utilizando a concentração de anticorpos (pelo teste ELISA) para avaliar a imunogenicidade da vacina, foi observado que a PCV-10 induziu níveis de anticorpos considerados protetores em 8 dos 10

sorotipos incluídos, enquanto os níveis de anticorpos contra tipos 6B e 23F não atingiram o limiar estabelecido para proteção contra DPI em crianças. Quando foi avaliada a presença de anticorpos funcionais utilizando o ensaio de opsonofagocitose (medindo a ingestão das bactérias por linfócitos), a resposta imunológica contra todos os 10 antígenos na PCV-10 foi robusta (VESIKARI *et al*, 2009; PRYMULA *et al*, 2006).

Este estudo observacional, utilizando a metodologia de caso-controle, fornece uma importante ligação entre marcadores sorológicos de proteção e os resultados clínicos. Com base nos dados de imunogenicidade pré-licenciamento, esperava-se que a PCV-10 iria oferecer uma proteção semelhante à da PCV-7 contra os sete sorotipos comuns a ambas as vacinas. Este estudo confirma que PCV-10 é altamente protetora contra a DPI para os sorotipos incluídos na vacina.

Como não foi identificado nenhum caso de DPI devido aos sorotipos 1 e 5 e apenas um caso da doença devido ao sorotipo 7F, as estimativas de proteção deste estudo são quase equivalentes aos resultados encontrados contra os 7 sorotipos comuns presentes na PCV-7.

Os dados deste estudo sugerem que a PCV-10 é efetiva para o sorotipo 19A. Os resultados dos estudos de imunogenicidade pré-licenciamento também sugeriram que PCV-10 pode fornecer proteção cruzada contra o sorotipo 19A (VESIKARI *et al*, 2009; WYSOCKI *et al*, 2009; BERMAL *et al*, 2011). Embora a PCV-7 também inclua o sorotipo 19F, não há proteção contra o sorotipo 19A (WHITNEY *et al*, 2006). Foi levantada a hipótese de que diferenças no processo de conjugação da PCV-10 poderiam aumentar a proteção imunológica cruzada contra o sorotipo 19A (POOLMAN *et al*, 2011).

Outras evidências que corroboram com esse achado, que há um nível de proteção da PCV-10 contra o sorotipo 19A, também foram demonstradas a partir do estudo realizado em Quebec, no Canadá, onde foi utilizada PCV-10 entre junho de 2009 e dezembro de 2010, substituindo a PCV-7. Mesmo

no curto período em que a PCV-10 foi utilizada em Quebec, houve uma tendência de redução da incidência de DPI devido ao sorotipo 19A, que pôde ser identificada em crianças elegíveis para receber essa vacina e que não foi visto em outros grupos etários, apresentando uma efetividade de 67% (IC 95%: 8-88%) para as crianças que receberam uma ou mais doses da PCV-10 (DE WALIS *et al*, 2014).

Relatórios de vigilância de outros países que estão utilizando a PCV-10, como Finlândia, Nova Zelândia e Chile, apontam o declínio de casos de DPI devido ao sorotipo 19A, após a introdução da vacina (HAUSDORFF *et al*, 2014).

Proteção significativa de PCV-10 contra o sorotipo 19A também reduz a diferença de cobertura entre os sorotipos da PCV-10 e PCV-13, a outra formulação que está atualmente disponível no mercado (JOHNSON *et al*, 2010).

Embora o sorotipo 19A não seja um sorotipo predominante no Brasil antes da introdução PCV-10 (BRANDILEONE *et al*, 2003; BRANDILEONE *et al*, 2006), durante o período de estudo, foi o terceiro sorotipo mais comum detectado, assim, a proteção contra este sorotipo mostrado neste estudo, também é importante no contexto brasileiro.

No entanto, é importante ressaltar que os achados aqui apresentados também possam ser validados em outras situações, uma vez que o valor estimado de efetividade contra a DPI para o sorotipo 19A é maior do que se poderia esperar, com base em dados de imunogenicidade, levando-se em conta que o intervalo de confiança em torno da estimativa pontual foi amplo. Além disso, com introdução da PCV-10, no início de 2011, no Quênia foi observado impacto significativo na redução da colonização nasofaríngea para os sorotipos vacinais em geral, especificamente para os sorotipos 6B e 19F, porém não foi detectado impacto no sorotipo 19A (HAMMITT *et al*, 2014).

Neste estudo não foi identificada nenhuma proteção cruzada significativa para o sorotipo 6A, o que contrasta com pré-licenciamento imunogenicidade dados que sugerem que PCV10 confere alguma proteção contra esse sorotipo (VESIKARY *et al*, 2009; WYSOCKI *et al*, 2009).

Neste estudo também não foi possível avaliar a efetividade contra os sorotipos 6B e 23F na população estudada, tendo em vista o pequeno número de casos encontrados com estes sorotipos.

No entanto, como o número de casos de doença 6A foi pequeno (n = 24; Figura 10), estes resultados devem ser interpretados com cautela. Os números casos de outros sorotipos do grupo relacionadas à vacina (6C, 6D, 9N, 18A, 18B, 23A e) eram muito poucos para avaliar a efetividade sorotipo específica. Novos estudos são necessários para quantificar a proteção cruzada da PCV-10 com os sorotipos relacionados à vacina.

O Brasil introduziu a PCV-10 usando um esquema de *catch-up*, incluindo uma única dose para crianças com idade entre 12-23 meses de idade, no momento da introdução da vacina no país. Vacinação de *catch-up* pode proteger um número maior de crianças logo após a introdução da PCV e pode acelerar o desenvolvimento da proteção de rebanho (MELEGARO *et al*, 2010). No entanto, essa estratégia de vacinação também tem um alto custo e pode ser logisticamente difícil de ser implementada. A efetividade de uma dose única da PCV-10 em crianças entre 12-23 meses era desconhecida quando a vacina foi introduzida no Brasil. Um estudo com a PCV-9 havia mostrado que as crianças que receberam uma única dose tiveram uma resposta imune pós-primária semelhante, àquelas crianças que receberam duas doses para alguns sorotipos, mas não foi importante contra os sorotipos 6B, 14, 19F e 23F (GOLDBLATT *et al*, 2006) os quais são alguns dos sorotipos mais comuns no Brasil.

Depois de longo debate entre as áreas técnicas do MS e o CTAI para definição se seria usado o esquema com uma ou duas doses no *catch-up* na implantação da PCV-10 no PNI, o MS optou por oferecer uma dose para

crianças em seu segundo ano de vida. Dados de efetividade de vacinação de *catch-up* utilizando a PCV-7 contra os sorotipos incluídos na vacina foram semelhantes com a utilização de uma ou duas doses utilizadas em crianças entre 12 a 23 meses de idade (WHITNEY,2006).

Neste estudo, uma única dose *catch up* de PCV-10 apresentou proteção significativa contra os sorotipos incluídos na vacina para esse mesmo grupo de idade. Com base nos resultados deste estudo, parece apontar que a vacinação de *catch up* utilizada no Brasil pode contribuir para a redução do risco de DPI em crianças durante o ano de introdução e provavelmente pode contribuir para diminuição da propagação do *S. pneumoniae* na comunidade.

Este estudo está sujeito a algumas limitações. A identificação de casos da DPI dependia da capacidade laboratorial para identificação de cepas de pneumococo em relativamente poucos hospitais de 10 UF incluídas no estudo, se comparado a todos os hospitais das 27 UF do Brasil. Desta forma, os resultados encontrados podem não ser representativos da diversidade de doenças pneumocócicas prevalentes em todo o país.

Observou-se que a efetividade da vacina foi semelhante para a prevenção de meningite pneumocócica e outras síndromes de doenças pneumocócicas invasivas. Em virtude da detecção de casos ter iniciado a partir do sistema de vigilância de meningite bem estabelecido, os casos de meningite pneumocócica podem estar sobre-representados. A meningite é a mais grave manifestação de doença pneumocócica, como é evidenciado pela elevada taxa de letalidade (36,1%) entre os casos identificados de meningite neste estudo, mas é também a menos comum. No entanto, encontramos níveis semelhantes de proteção dos sorotipos incluídos na vacina contra meningite pneumocócica (meningite) e outras síndromes de doenças pneumocócicas invasivas (não meningite).

Não foi encontrada nenhuma proteção cruzada significativa contra o sorotipo 6A, o que contrasta com os dados de imunogenicidade de pré-

licenciamento, que sugeria que a PCV-10 iria conferir proteção contra esse sorotipo, como tem sido observado com a PCV-7 (VESIKARI *et al*, 2009; WYSOCKI *et al*, 2009) Em virtude do número de casos identificados do sorotipo 6A ser relativamente pequeno (n = 24) e o intervalo de confiança da efetividade encontrada para este sorotipo ser amplo, estes resultados devem ser interpretados com cautela. Outro fato foram os 3 casos de 6A/6B identificados por PCR que não puderam ser classificados em sorotipos específicos. No Chile, onde a vacina PCV-10 está no PNI em esquema 2+1 observa-se impacto na redução de casos de 6A nas crianças menores de 2 anos (VIGILÂNCIA...,2014).

Houve também alguns casos de outros sorotipos incluídos no grupo relacionados à vacina (6C, 6D, 9N, 18A, 18B e 23A) para examinar a efetividade específica para estes sorotipos, relacionada à reação cruzada, uma vez que essa reação pode variar entre sorotipos dentro de um sorogrupo. No entanto, outros estudos serão necessários para quantificar a proteção cruzada da PCV-10 contra os sorotipos específicos relacionados à vacina.

Erros de classificação de estado vacinal ou viés de seleção dos casos ou controles é uma preocupação com os estudos observacionais de efetividade da vacina. No entanto, obteve-se documentação escrita da situação vacinal para todos os participantes do estudo, refletindo provavelmente os esforços do Brasil para melhorar a distribuição e guarda das cadernetas de vacinação das crianças (BARATA *et al*, 2012).

Crianças vacinadas podem ser diferentes das crianças não vacinadas pela maneira na qual estão relacionadas ao risco de adquirir DPI, podendo essa diferença ser difícil de medição, o que pode resultar em estimativas de efetividade tendenciosas. Foram avaliadas as potenciais variáveis de confusão e foi encontrado que apenas o recebimento na rotina de imunização da criança com uma dose de DTP/Hib e doenças crônicas anteriores alteraram substancialmente estimativas de efetividade da vacina, sugerindo que o papel da confusão foi relativamente limitado neste estudo.

VII. CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo irão auxiliar na interpretação de outras avaliações em curso sobre o impacto PCV-10 no Brasil, incluindo as tendências da DPI (AFONSO *et al*, 2013) e do portador de pneumococo na região nasofaríngea (NEVES *et al*, 2013) acrescentando à experiência internacional o desempenho da PCV-10 (PALMU *et al*, 2013; DE WALS *et al*, 2012; TREGNAGHI *et al*, 2013, TREGNAGHI *et al*, 2014).

Este estudo demonstra que a PCV-10, utilizada no PNI do Brasil, é altamente efetiva contra a DPI para os sorotipos incluídos na vacina e para os sorotipos relacionados à vacina, demonstrando proteção importante, com esquema vacinal de 3 ou 4 doses. A partir desta análise, é possível avaliar a possibilidade de que o PNI possa adotar o esquema '2+1'. Com adoção deste esquema, apresentando efetividade semelhante ao esquema '3+1', hoje adotado no calendário de vacinação da criança, será possível diminuir o número de doses aplicadas concomitantemente aos 6 meses de idade, aumentando, desta forma, a adesão ao esquema vacinal, melhorando os índices de cobertura vacinal, bem como diminuindo significativamente os custos com a aquisição de cerca de 3 milhões de doses anuais, o que poderá representar uma economia de R\$128.850,000,00 (custo do ano de 2015, tendo como referência o valor da dose unitária de R\$ 42,95).

Os dados encontrados forneceram evidências para o MS da efetividade do uso da PCV-10 no Brasil, contribuindo também para a base de evidências sobre a efetividade da PCV-10, no contexto do seu uso na rotina dos programas de imunização.

As PCV apresentam uma alta proteção contra os sorotipos vacinais contra DPI, o que poderá impactar na diminuição da morbimortalidade por essa enfermidade, na medida em que estas vacinas forem introduzidas de forma rotineira nos programas nacionais de imunizações, principalmente naqueles de média e baixa renda (BLACK *et al*, 2000; O'BRIEN *et al*, 2003; KLUGMAN *et al*, 2003; CUTTS *et al*, 2005; TREGNAGHI *et al*, 2014), O uso

da PCV-10 de forma rotineira nos programas de imunizações tem contribuído substancialmente para o impacto dessa redução (WHITNEY *et al*, 2003; GRIJALVA *et al*, 2007; DE WALS *et al*, 2012; SCOTTA *et al*, 2014; ALONSO DE VELASCO *et al*, 2013).

A utilização de uma única dose (*catch-up*) da PCV-10 em crianças entre 12 a 23 meses foi efetiva no contexto de vacinação das crianças brasileiras. Este achado pode ser relevante para aqueles países que desejam introduzir a PCV no calendário de vacinação de crianças e que tenham limitação de recursos financeiros ou de capacidade de suprimentos.

Em curto prazo de tempo, após a introdução das PCV nos calendários de vacinação das crianças, já é possível identificar uma redução significativa das hospitalizações por pneumonia na infância (NELSON *et al*, 2008; GRIJALVA *et al*, 2007). Este fenômeno também foi observado com o uso da PVC-10 no Brasil (AFONSO *et al*, 2013; SCOTTA *et al*, 2014).

A OMA na infância, causada pelo pneumococo, apesar de apresentar quadros menos graves é importante causa de procura aos serviços médicos (VALENZUELA *et al*, 2009). As vacinas PCV têm demonstrado eficácia na prevenção de episódios de OMA causados pelos sorotipos incluídos na vacina (ESKOLA *et al*, 2001; VEENHOVEN *et al*, 2003; BROUWER *et al*, 2005). A PCV-10, após o seu uso rotineiro também tem apresentado redução em todas as causas de otite relacionadas a visitas ambulatoriais em crianças menores de dois anos de idade (SARTORI *et al*, 2014).

A proteção de rebanho é um elemento relevante a ser considerado na introdução de vacinas nos programas de imunização. Estudos recentes têm demonstrado diminuição da incidência de DPI entre os indivíduos não beneficiados diretamente com a vacinação, em localidade onde a PCV tem sido introduzida para crianças. Esta redução é, no entanto, mais proeminente entre idosos saudáveis, provavelmente por uma proteção secundária, na medida em que há uma diminuição dos reservatórios de microrganismos entre as crianças, conseqüentemente há uma taxa de

transmissão mais baixa dessas crianças para os adultos mais velhos (LEXAU *et al*, 2005).

Pelo curto prazo de tempo da introdução da PCV-10 no Brasil, ainda não é possível avaliar a ocorrência dessa proteção, principalmente nos idosos, um dos grupos mais afetados pela doença pneumocócica. Novos estudos devem ser realizados para avaliação do impacto das DPI não só nas crianças, mas principalmente na população acima de 60 anos, para verificação da necessidade de inclusão de novos grupos a serem vacinados com a PCV no país.

A proteção significativa contra o sorotipo 19A, que parece conferir com o uso da PCV-10, é importante no contexto da sua utilização no PNI, uma vez que também reduz a diferença de cobertura entre os sorotipos incluídos na PCV-10 e PCV-13, não se justificando, portanto, sua substituição, neste momento, no calendário de vacinação das crianças brasileiras.

Estudos têm demonstrado a possibilidade de ocorrência da substituição de cepas, após a introdução das PCV na rotina de um programa nacional de imunizações, principalmente em relação à cepa 19A podendo, portanto, atenuar os benefícios esperados da vacinação. Neste sentido, a demonstração de que a PCV-10 pode proteger contra esse sorotipo amplifica a importância da sua utilização nos calendários de vacinação da criança.

Neste contexto, é fundamental e urgente a implantação da vigilância das DPI, em unidades sentinelas, visando monitorar o comportamento dos sorotipos circulantes no país, com intuito de verificar se haverá ou não substituição das cepas que não estão incluídas na vacina, bem como se haverá mudança na incidência dos sorotipos prevalentes.

Estes resultados, juntamente com os das avaliações contínuas das duas vacinas hoje disponíveis no mercado (PCV-10 e PCV-13), podem

ajudar na tomada de decisões das políticas de introdução de novas vacinas em países que ainda não introduziram a PCV.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adam D, Fehnl K. Safety and effectiveness against respiratory tract infections for pneumococcal conjugate vaccine co-administered with routine vaccine combinations. *Vaccine*. 2008;26(47):5944–51.

Afonso ET, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(4): 589–97.

Alonso de Velasco E, et al. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis, and vaccines. *Microbiological Reviews*. 1995;59(4).

Alvares JR, et al. Prevalence of pneumococcal serotypes and resistance to antimicrobial agents in patients with meningitis: ten-year analysis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(1):22–7.

Andrade AL, et al. Direct effect of 10-valent conjugate pneumococcal vaccination on pneumococcal carriage in children Brazil. *PloS One*. 2014;9(6).

Assessment Report for Synflorix.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000973/WC500054349.pdf. 2009

Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1996;38(Suppl A):117–32.

Barata RB, et al. Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: results of an immunisation coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007-2008. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2013;66(10):934–41.

Bardach A, et al. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011;75(9):1062–70.

Beall BW. Pneumococcal Vaccines. In: SIBER GR, et al *The Impact of Conjugate Vaccine*. Washington, DC: ASM Press; 2008. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47:1241-2.

Bechini A, Boccalini S, Bonanni P. Immunization with the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine: impact evaluation, continuing surveillance and future perspectives. *Vaccine*. 2009;27(25-26):3285–90.

Bernal N, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with

DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(4 Suppl).

Bernal N, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(1).

Berman S. Otitis media in children. *N Engl J Med*. 1995;332(23):1560–5.

Black RE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010;375(9730): 1969–87.

Black S, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000;19(3):187–95.

Black SB, et al Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002;21(9):810–15.

Brandileone M-CC, 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;187(8):1206–12.

Brandileone M-CC, et al. Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. *Journal of Medical Microbiology*. 2006;55(Pt 5):567–74.

Brasil. Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975a. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 31 out. 1975. Seção 1.

Brasil. Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976. Regulamenta a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975 que dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 13 ago. 1976. Seção 1, p. 10731.

Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o

funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, 20 set. 1990. Seção 1, p. 18055.

Brasil. Decreto nº 4.726, de 09 de junho de 2003. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde, e dá outras providências. Diário Oficial da União, 17 jun. 2003. Seção 1, p. 6, republicação.

Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *Jornal de Pediatria*. 2006;82(3 Suppl).

Brouwer CNM, et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;115(2):273–9.

Brueggemann AB, et al. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;187(9):1424–32.

Bryant KA, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010;125(5):866–75.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for Evaluation Public Health Surveillance Systems. *MMWR Supplements*. 1988; May [acesso em 27 jan. 2014]; 37(S-5):1-18. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001769Htm>.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Historical Perspectives: History of CDC. *MMWR Weekly*. 1996;45(25):526-30.

Cherian T. WHO expert consultation on serotype composition of pneumococcal conjugate vaccines for use in resource-poor developing countries, 26-27 October 2006, Geneva. *Vaccine*, v. 25, n. 36, p. 6557–6564, 4 Sept. 2007.

Chevallier B, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(4 Suppl):S109–18.

Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Vigilância em Saúde. Brasília, DF: CONASS; 2007 (Coleção Progestores – Para entender a gestão do SUS, 6, I)

Couto MI, et al. Audiological assessment and follow-up after bacterial meningitis. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. 1999;57(3B):808–12.

Cutts FT, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9465):1139–46.

Dagan R. The impact of pneumococcal conjugate vaccines on otitis media—can we extrapolate to pneumonia? *Vaccine*. 2008;26 Suppl 2 ;B16–8.

Dagan R, Frasch C. Clinical characteristics of a novel 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine candidate (PHiD-CV). Introduction. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(4 Suppl):S63–5.

De Quadros CA. From global to regional: the importance of pneumococcal disease in Latin America. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 3.

De Serres G, et al. Use of surveillance data to estimate the effectiveness of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children less than 5 years of age over a 9 year period. *Vaccine*. 2012;30(27):4067–72.

De Wals P, et al. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine*. 2003;21(25-26):3757–64.

De Wals P, et al. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2012;30(45):6416–20.

De Wals P, et al. Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2014;32(13):1501–06.

Di Fabio JL, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. PAHO Sireva-Vigia Study Group. Pan American Health Organization. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2001;20(10): 959–67.

Durando P, et al. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM197 carrier protein) in children and adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;20, 19 Suppl 1.

Eskola J, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *The N Engl J Med*. 2001;344(6): 403–09.

Esposito S, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010;17(6):1017-26.

Fedson DS, et al. Pneumococcal vaccine after 15 years of use. Another view. *Archives of Internal Medicine*. 1994;154(22):2531–35.

Fedson DS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. *Vaccine*. 1999;17(Suppl 1).

Feldman C, Anderson R. Review: Current and new generation pneumococcal vaccines. *The Journal of Infection*. 2014;69(4):309-25.

Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 1;52(7):911-6

Fireman B, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003;22(1):10–6.

Fitzwater SP, et al. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31(5):501–08.

Flannery B, et al. Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144(1).

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). *A revolta da vacina*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2004.

Glossary of Clinical Trials Terms. *Clinical trials.gov*. U.S. National Institutes of Health. Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/glossary>. Acesso em 11 de dezembro de 2014

Goldblatt D, et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006;25(4):312–19.

Grijalva CG, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics*. 2006;118(3):865–73.

Grijalva CG, et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *The Lancet*. 2007;369(9568):1179–86.

Haber M, et al. Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: a quantitative model. *Vaccine*. 2007;25(29):5390–98.

Hammitt LL, et al. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-

typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Global Health*. 2014;2(7).

Hansen J, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006;25(9):779–81.

Hausdorff WP, et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(1):100–21.

Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005;5(2).

Hausdorff WP, Dagan R. Serotypes and pathogens in paediatric pneumonia. *Vaccine*. 2008;265:B19-B23.

Hausdorff WP, et al. Five years of post-licensure experience with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV): A review. e-Poster P-286 presented at the 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases [Abstract ISPPD – 0393 Pneumonia 2014; 3:286]; 2014 Mar 9-13; Hyderabad. [acesso em 7 maio 2014]. Disponível em: http://isppd.meetingxpert.net/swf/poster_viewer.aspx?ID=90669.

Hsu HE, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *The N Engl J Med*. 2009;360(3):244–56.

Isaacman DJ, et al. Indirect effects associated with widespread vaccination of infants with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar). *Vaccine*. 2007;25(13):2420–27.

Isaacman DJ, et al. The impact of indirect (herd) protection on the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(2):341–57.

Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(3).

Jadad AR, Enkin MW. Randomized controlled trials. Questions answers, and musings. 2nd ed. London: Blackwell Publishing/BMJ Books; 2007.

John TJ, Samuel R. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(7):601-6. Review.

Johnson HL, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Medicine*. 2010;7(10).

Kilpi T, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(9):1155–64.

Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Reviews of Infectious Diseases*. 1981;3(2):246–53.

Klugman KP, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *The N Engl J Med*. 2003;349(14):1341–48.

Knoll MD, et al. Standardizing surveillance of pneumococcal disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(Suppl 2).

Kyaw MH, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *The N Engl J Med*. 2006;354(14):1455–63.

Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *The N Engl J Med*. 1963;268:182–92.

Laval CB, et al. Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006; 12(1):50–55.

Lei nº 12.401, de 28 de abril 2011c. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*, 29 abr. 2011. Seção 1.

Levin AS, et al. Factors associated with penicillin-nonsusceptible pneumococcal infections in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas*. 2003;36(6):807–13.

Lexau, CA, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294(16):2043–51.

Liceicensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR. 2010;59(9):258–61.

Loo JD, et al. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(Suppl 2):S161–71.

Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004.

Mantese OC. Penicillin-resistant pneumococcus: practical implications. *Jornal de Pediatria*. 1999;75(Suppl 1).

Mantese OC, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Jornal de Pediatria*. 2003;79(6):537–42.

Mantese OC, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years. *Jornal de Pediatria*. 2009;85(6).

May, R.M. Vaccination programmes and herd immunity. *Nature*, 300 :481-3, 1982.

Meeting of the Immunization strategic Advisory Group Experts. *Weekly Epidemiological Record*. 2007;82(1-2).

Meeting Highliths from the Committee for Medicinal Products for Human Use; 2009 Nov. 16-19.

Melegaro A, et al. Dynamic models of pneumococcal carriage and the impact of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on invasive pneumococcal disease. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10.

Menezes APO, et al. Update of pneumococcal PCR serotyping assay for detection of a commonly occurring type 19F wzy variant in Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(7):2470–71.

Ministério da Saúde. V Conferência Nacional de Saúde: relatório final. Brasília, DF: MS; (mimeo) 1975.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 6. ed. Brasília, DF: MS; 2005.

Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs). 3. ed. Brasília, DF: MS: 2006.

Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Brasília, DF: MS [acesso em 19 mar. 2013]; 2009. Disponível:<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/meningite/bases/meninbrnet.def>

Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Brasília, DF: MS [acesso em 19 mar. 2013]; 2009a. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/mruf.def>.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Técnico Implantação da vacina anti-pneumocócica 10 valente. (mimeo). Brasília, DF: MS, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS Nº 104, de 25 de janeiro de 2011. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. Diário Oficial da União, 26 jan. 2011. Seção 1.

Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Indicadores e Dados Básicos - IDB 2011 / Estatísticas Vitais. Brasília, DF: MS [acesso em 12 jun. 2014]; 2011a. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS Nº 1.271, de 6 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Diário Oficial da União, 9 de jun. 2014. Seção 1

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Política de introdução de novas vacinas no Programa Nacional de Imunizações. (mimeo). 2013. Brasília, DF: MS

Mirkvan T, et al. Serotype 19A and the 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable Haemophilus Influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHID-CV):

lessons learned to date. GlaxoSmithKline Vaccines. Wavre, Belgium, 2013. [acesso em 12 jun. 2013]. Disponível em: <http://w3.kenes-group.com/apps/epid2013/abstracts/pdf/486.pdf>.

Nascimento-Carvalho CN, et al. Invasive pneumococcal strains isolated from children and adolescents in Salvador. *Jornal de Pediatria*. 2003;79(3):209–14.

Nelson JC et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine*. 2008;26(38):4947–54.

Neves FPG et al. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13.

Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports*. 2010;59(RR-11).

O'Brien KL, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet*. 2003;362(9381):355–61.

O'Brien KL. Pneumococcal vaccine and the dance of the veils: revealing pneumonia burden in Asia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(6):463–65.

O'Brien KL, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009a.;374(9693).

O'Brien MA, et al. New vaccines against otitis media: projected benefits and cost-effectiveness. *Pediatrics*. 2009b.;123(6):1452–63.

Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006). *Vaccine*. 2007;25(12):2194–2212.

Organización Panamericana de la Salud (OPS): Introducción e implementación de nuevas vacunas. Guía práctica Publicación Científica y Técnica No. 632. Washington, D.C.: OPS; 2009.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas en menores de 5 años: guía práctica. Washington, D.C.: OPS; 2009a.

Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informe Regional SIREVA II - 2012: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Washington, D.C.: OPS, 2013 [acceso em 14 jul. 2013]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=3609&Itemid=3953.

Paim JS. Modelos de atenção e vigilância da saúde. In: Rouquayrol MZ, Almeida FN. Epidemiologia e Saude. 6. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. p.567-86.

Palmu AA. et al. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004;23(8):732–38.

Palmu AA, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9862):214–22.

Peltola H, Schmitt J, Booy R. Pneumococcal conjugate vaccine for acute otitis media--yes or no? *Lancet*. 2003;361(9376):2170–71.

Picon T, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type invasive disease among children in Uruguay: an evaluation using existing data. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 3):C109–113.

Pletz MW, et al. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008;32(3).

Pneumococcal Disease: Prevention & Treatment. [acceso em 06 jul. 2014]. Disponível em: <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/solutions-pneumococcal-disease-prevention-treatment.html>.

Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2007;82(12).

Poolman J, et al. Impact of the conjugation method on the immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F polysaccharide in conjugate vaccines. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2011;18(2):327–36.

Poolman J, et al. The history of pneumococcal conjugate vaccine development: dose selection. *Expert Review Vaccines*. 2013;12(12):1379–94.

Prymula R, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006;367(9512):740–48.

Prymula R, et al. Immunological memory and nasopharyngeal carriage in 4-year-old children previously primed and boosted with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) with or without concomitant prophylactic paracetamol. *Vaccine*. 2013;31(16):2080–88.

Raska K. National and international surveillance of communicable diseases. *WHO Chronicle*. 1966;20(9):315–21.

Rezende JM. *Caminhos da medicina: o desafio da Febre Amarela*. São Paulo: Unifesp; 2009.

Risi Júnior JB, Nogueira RP (coordenadores). *As condições de saúde no Brasil*. In: Finkelman J (organizador). *Caminhos da Saúde Pública no Brasil*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2002. p. 118-234.

Robbins JB, et al. Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *The Journal of Infectious Diseases*. 1983;148(6):1136–59.

Rossi F, et al. Susceptibility of *S. pneumoniae* to various antibiotics among strains isolated from patients and healthy carriers in different regions of Brazil(1999-2000). *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2001;5(6):305–12.

Sartori AMC, De Soarez PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2012;66(3):210–17.

Sartori et al 2014, 06-09 March, Hyderabad, India. ISPPD (Abstract P-417); Sartori et al 2014 ISPPD eposter [acesso em 15 mai. 2014]; Disponível em: <https://pneumonia.org.au/public/journals/22/PublicFolder/ABSTRACTBOOK MASTERforwebupdated20-3-14.pdf>.

Scotta MC, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*. 2014;32(35):4495–99.

Sih TM. Acute otitis media in Brazilian children: analysis of microbiology and antimicrobial susceptibility. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 2001;110(7 Pt 1): 662–66.

Silva Júnior JB, et al. Doenças e agravos não-transmissíveis: bases epidemiológicas. In: Roquayrol MZ, Almeida FA. *Epidemiologia e saúde*. 6. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p.289-312.

Silva Júnior JB. *Epidemiologia em serviço: uma avaliação de desempenho do Sistema Nacional de Vigilância e Saúde*. 2004. [Tese de Doutorado em Saúde Coletiva]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2004.

Straetemans M, et al. The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2003;67(11):1235–42.

Straetemans M, et al. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004.

Tregnaghi MW, et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against invasive pneumococcal disease in Latin America. 9. INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND RESISTANCE; 2013; Kuala Lumpur, Malaysia. Poster Session presented.

Tregnaghi MW, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Medicine*. 2014;11(6).

Valenzuela MT, et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Pan American Journal of Public Health*. 2009;25(3):270–279.

Van Heerbeek N, et al. Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion. *Pediatrics*. 2006;117(3):603–8.

Van Kempen MJP, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006;70(2):275–85.

Veenhoven R, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet*. 2003;361(9376):2189–95.

Vesikari T, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(4 Suppl).

Vigilancia de enfermedad invasora *Streptococcus pneumoniae*: Chile, 2007-2013. *Boletín ISP*. 2014;4(3):1-24.

Waldman EA. *Vigilância em saúde pública*. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 1998. v. 7 .

Wardlaw T, et al. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet*. 2006;368(9541):1048–50.

World Bank. *World Development Indicators*. World Bank; 2010. [acesso em 12 jan. 2013]. Disponível em : <http://databank.worldbank.org/data/views/reports/tableview.aspx>.

Who 2001 Health Impact Assessment. Harmonization, mainstreaming and capacity building. Report of a WHO inter-regional meeting (Arusha, 31 October-3 November 2000), WHO/SDE/WSH/01.07. Geneva: World Health Organization.

Who position paper. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. *Weekly Epidemiological Record*. 2007;82(12):93-104.

Whitney CG, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *The N Engl J Med*. 2003;348(18):1737–46.

Whitney CG, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368(9546):1495–1502.

Whitney CG, Goldblatt D, O'brien KL. Dosing schedules for pneumococcal conjugate vaccine: considerations for policy makers. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(Suppl 2):S172–81.

Williams BG, et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infectious Diseases*. 2002;2(1).

Winberg G, Szilagyi P. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translation research roadmap. Editorial Commentary-JID 2010:201(1June) 1607-16010.

World Bank. World development indicators. 2010. <http://data.worldbank.org/data-catalog/world-development-indicators/wdi-2010>

Worldwide progress in introducing pneumococcal conjugate vaccine, 2000-2008. Weekly Epidemiological Record. 2008;83(43):388–92.

Wysocki J, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2009;28(4 Suppl).

Vigilancia de enfermedad invasora *Streptococcus pneumoniae*: Chile, 2007-2013. Boletín ISP. 2014;4(3):1-24.

APÊNDICE II

Lista de participantes do estudo “Avaliação da efetividade da vacina anti-pneumocócica 10 valente na redução da doença pneumocócica invasiva em crianças brasileiras: estudo caso controle multicêntrico”.

Participante	Estado
Carla Magda Santos Domingues	DF
Ernesto Isaac Montenegro Renoier	DF
Elias Duarte Gonçalves Correia	DF
Eliane N. Castro de Barros	DF
Marcia Lopes de Carvalho	DF
Cleidiane Santos Rodrigues	DF
Ataiza César Vieira	DF
Camile de Moraes	DF
Regina Coeli Magalhães Rodrigues	MG
Marluce Aparecida Assunção Oliveira	MG
Janaína Fonseca Almeida	MG
Gabriela Maria da Fonseca Benício	MG
Fernanda Bruzadelli	MG
Luciene Luiz da Rocha	MG
Delaine Flor Ribeiro	MG
Nathaly Magalhães Cardoso	MG
Naessa Dias Lemes	MG
Greick Luiz Elias	MG
Vivianne Reis de Melo Salles	MG
Tani Maria Schilling. Ranieri	RS
Gladys Maria Zubaran	RS
Ana Lúcia Lima Solon	CE
Maria Iracema de Aguiar Patrício	CE
Manoel Dias da Fonseca Neto	CE
Dina Cortez Lima Feitosa Vilar	CE
Ricardo Carvalho Azevedo e Sá	CE
Susana Glória Silveira Holanda	CE
Iva Maria Lima Araujo Melo	CE
Lucia Costa Vieira	CE
Madalena Isabel Coelho Barroso	CE
Daniele Rocha Queiroz Lemos	CE
Maria do Carmo Alves Maciel	CE
Raimunda Sulene B. de Cavalcanti	CE
Roberta Gomes Alves Barbosa	CE
Maria Edna Isidoro	CE
Eva Maria Saboia Fernandes Pereira	CE

José Machado Linhares	CE
Ana Paula Bento	CE
Cristiana da Silva	CE
Regina Lúcia Sousa	CE
Fernando Antonio Guanabara de Araujo	CE
Maria Elisa Paula de Oliveira	BA
Rita de Cássia Vilasboas Silva	BA
Esmeralda de Santana Vitória Pereira	BA
Valda Maria Chagas Pinho	BA
Cristiana Nascimento Carvalho	BA
Rita Leal	BA
Daniela Lima Fraga	BA
Bruna Drummond de Souza	BA
Luciângela Batista de Souza	BA
Cibelly Terciane de Sousa Rodrigues	BA
Maria de Fátima Sá Guirra	BA
Alcina Marta Andrade	BA
Maria Aparecida Araújo Figueiredo	BA
Marlene Sera Wille	PR
Pilar Gomes Martinez	PR
Marli Luiza Sella Siqueira	PR
Nádia Souza Takemura	PR
Nilce D. K. Haida	PR
Odete C. Oliveira	PR
Ranuzza Aparecida G. Leite de Omoto	PR
Rozângela Menezes	PR
Sônia Maria Macedo	PR
Suzana Moreira	PR
Helena keico Sato	SP
Luzia Auxiliadora Careli	SP
Adelaide de Andrade Paschoalotto	SP
Adriana de Oliveira Marilhano	SP
Ana Cecilia Bueno de Campos P. Zuiani	SP
Ana Claudia S C Lopes/Francine S O Souza	SP
Andrea Aparecida Rabelo	SP
Angela Aparecida Costa	SP
Angela Maria Aparecida Serafim	SP
Angela Monteiro Moraes Sanches	SP
Angela Puhz Delgado	SP
Bruno Brandão Campos	SP
Carlos Roberto de Oliveira	SP
Cilene Cristina Pereira Marreti	SP
Conceição Pereira de A Ribeiro	SP
Daniela Hilbert Machado Krutinsky	SP
Elenice L. Bruniera	SP

José Cassio de Moraes	SP
Elza Maria Gonçalves Licursi	SP
Fabiana C P Catani	SP
Flavia Mazal Simhon	SP
Glenda Renata de Moraes	SP
Helousse Passos Caldas	SP
Idacir Pereira dos Reis	SP
Isabel Cristina C T Miranda	SP
Joana Paula Camilo Pagliarini	SP
Julia Venturelli Goulart	SP
Lana Gastaldi Luna	SP
Lucelena de Fatima O Noale	SP
Luciana de Sá Almeida	SP
Marcia Patricia Cetano	SP
Marcia Sabino Borges	SP
Margarida Hota	SP
Maria Angela Fernandes Colucci	SP
Maria Aparecida dos Santos S Araujo	SP
Maria Cristina de Freitas Scardazzi	SP
Maria de Lourdes Floriano	SP
Maria do Carmo B C Possidente	SP
Maria Helena Missiato Antunes	SP
Maria Tereza Gagliazi	SP
Marizilda Barbosa Vieira de Souza	SP
Neide Regina Francisco	SP
Priscila Josiane	SP
Raquel da Silva Vilarinho Albuquerque	SP
Rita de Cassia F Carvalho	SP
Rita R Montenegro	SP
Sandra Alves de Goes Hadade	SP
Sonia A dos Santos	SP
Sonia Massako Nomura Baba	SP
Tatiana Chagas da Silva	SP
Vanessa Coelho	SP
Vanilda Marques da Silva	SP
Vera Sonia Silva Santos	SP
Veronica Sincok	SP
Zuleika Noronha Mota G. Maciel	SP
Maria Cristina de Cunto Brandileone	SP
Vera Lúcia da Glória Malheiros	SP
Maria Cristina Hereny Bordim	SP
Samanta C. G. Almeida	SP
Angela P. Brandão	SP
Lincoln S. Prado	SP
Maria Luiza L.S. Guerra	SP

Zenize Rocha da Silva Costa	PE
Maria Goretti Varejão da Silva	PE
Mirian Coimbra Silveira	PE
Ruben Maggi	PE
Lucila Tacacô Watanabe	GO
Robmary Matias de Almeida	GO
Gláucia Gama Rahal Aires	GO
José Geraldo Gomes	GO
Eliane Ribeiro	GO
Doraine Regina Barcelos	GO
Maria das Graças de Souza Vaz	GO
Sônia Maria de O. Bezerra	GO
Dinema do Carmo Melo	GO
Diana Felicia de Araújo Margarido	AM
Ana Lúcia Stone de Souza	AM
Leni Marreiro	AM
Rosicleia Levs Monte	AM
Sandra Mendes e Magalhaes	AM
Aline Albuquerque	AM
Alene Mota Ermelindo	AM
Jennifer Verani	CDC/USA
Brendan Flannery	CDC/USA
Lucia Oliveira	OPAS

APÊNDICE III

Lista dos hospitais participantes estudo “Avaliação da efetividade da vacina anti-pneumocócica 10 valente na redução da doença pneumocócica invasiva em crianças brasileiras: estudo caso controle multicêntrico”.

Hospitais Sentinelas	Estado
Hospitais sentinelas do Estado de São Paulo 1. Hospital Emilio Ribas 2. Hospital Regional Sul 3. Hospital Infantil Candido Fontoura 4. Hospital Menino Jesus 5. Hospital Santa Marcelina- Itaquera 7. Santa Casa de São Paulo 8. Hospital Universitário – HU Fmusp 9. Hospital Estadual do Grajaú 10. Hospital São Paulo - Unifesp 11. HC Fmusp 12. Conjunto Hospitalar do Mandaqui 13. Hospital Geral de Guarulhos - HGG 14. HC Radamés Nardini - Mauá 15. Sabará 16. Albert Einstein 17. Sirio Libanes 18. HC Unicamp 19. Hospital e Maternidade Celso Piero 20. Hospital Municipal Mario Gatti 21. Hospital Estadual de Sumaré 22. Hospital Municipal José de Carvalho Florence 23. HC – Botucatu 24. HC Ribeirão Preto - FMUSP 25. Hospital Guilherme Álvaro 26. Hospital Regional de Presidente Prudente 27. Hospital de Base de S J Rio Preto	São Paulo
28. Hospital Infantil Albert Sabin 29. Hospital São José 30. Santa Casa de Misericórdia de Sobral 31. Unidade Mista de Saúde Dr. Tomas Correia Aragão de Sobral 32. Hospital: Sociedade de Assistência e Proteção à Infância de Fortaleza - SOPAI 33. Hospital Maria Amélia de Juazeiro do Norte 34. Hospital São Lucas de Juazeiro do Norte	Ceará

35. Hospital Abelardo Gadelha da Rocha de Caucaia 36. Hospital São Vicente de Paulo de Barbalha	
37. Hospital São Rafael 38. Hospital Especializado Couto Maia 39. Centro Pediátrico Professor Hosannah Oliveira - CPPHO 40. Hospital Aliança 41. Hospital Jorge Valente 42. Hospital Manoel Novais 43. Hospital Regional de Texeira de Freitas	Bahia
44. Hospital Santo Antônio 45. Hospital da criança Conceição- GHC 46. Hospital Geral de Caxias do Sul	Rio Grande do Sul
47. Hospital Odilon Behrens 48. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais 49. HC Uberlândia 50. Hospital Infantil Joao Paulo II 51. Hospital Público Regional Professor Osvaldo R Franco 52. Hospital Vaz Monteiro 53. Casa de Caridade de Ouro Fino 54. Pronto Atendimento de Manhauçu 55. Santa Casa Belo Horizonte 56. Santa Casa de Montes Claros 57. São Vicente de Paulo 58. Santa Casa de Misericórdia de Barbacena 59. Hospital Universitário Alzira Velano 60. Hospital Municipal Monsenhor Flavio Damato 61. Hospital Municipal de Ipatinga 62. Hospital Municipal de Pirapetinga 63. Hospital Mater Daí 64. Hospital São Sebastião 65. Hospital e Maternidade Madrecor 66. Hospital Cesar Leite 67. Hospital Imaculada Conceição	Minas Gerais
49. Fundação de Medicina Tropical de Manaus 50. Pronto Socorro da Criança da Zona Sul 51. Pronto Socorro da Criança da Zona Leste 52. Pronto Socorro da Criança da Zona Oeste	Amazonas
53. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira 54. Hospital Correia Picanço	Pernambuco

55. Hospital da Criança 56. Hospital Infantil de Campinas 57. CAIS- Campinas 58. Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad 59. Hospital Materno Infantil de Goiânia 60. CIAMS - Novo Horizonte 61. Hospital das Clínicas 62. CAIS – Jardim Curitiba 63. CAIS- Chácara do Governador 64. CAIS –FINSOCIAL	Goiás
58. Hospital Regional da Asa Sul 59. Hospital Regional de Sobradinho, 60. Hospital Regional da Ceilândia	Distrito Federal
61. Hospital Infantil Pequeno Príncipe 62. Hospital das Clínicas	Paraná

ANEXO I

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

Estudo de Efetividade da Vacina antipneumocócica 10-valente QUESTIONÁRIO DO CASO

ID

Cód. DDD UF

Nº do Caso

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO CASO

1 Nome do Caso		
2 Data de Nascimento	3 Idade <input type="text"/> <input type="checkbox"/> 1- Meses 2- Dias	4 Sexo <input type="checkbox"/> 1- Masculino 2- Feminino
5 Logradouro (rua, avenida)	6 Nº	7 Bairro
8 Município de Residência	9 UF	10 CEP <input type="text"/>
11 Ponto de referência		
12 (DDD) Telefone <input type="text"/>	13 Celular do responsável <input type="text"/>	

DADOS DA MÃE OU RESPONSÁVEL

14 Nome da mãe ou responsável	15 Data de nascimento <input type="text"/>
16 Idade (anos completos) <input type="text"/>	17 Anos de estudo (completos) <input type="text"/>
18 Renda familiar mensal (R\$) <input type="text"/>	Renda familiar mensal (conversão em salários mínimos- 1SL= 500,00 aprox.) <input type="checkbox"/> 1- <1 SL 2- 1 a 3 SL 3- 4 a 6 SL 4- 7 a 10 SL 5- 11 a 15 SL 6- 16 a 20 7- > 20 SL 8- Não sabe 9- Não informado
19 Número de moradores na residência <input type="text"/>	20 Número de cômodos utilizados para dormir <input type="text"/>

ANTECEDENTES DE MORBIDADE DO CASO

21 A criança apresenta alguma malformação ou doença congênita? 1- Sim 2- Não 9- Não sabe. <input type="checkbox"/> Cardiopatia cong. <input type="checkbox"/> Fístula líquórica <input type="checkbox"/> Meningocele <input type="checkbox"/> Pneumopatia cong. <input type="checkbox"/> Outra <input type="text"/>		
22 A criança já foi diagnosticada com uma das seguintes condições? 1- Sim 2- Não 9- Não sabe		
<input type="checkbox"/> Anemia hemolítica	<input type="checkbox"/> Asplenia (ausência de baço)	<input type="checkbox"/> Fibrose cística (mucoviscidose)
<input type="checkbox"/> Anemia falciforme	<input type="checkbox"/> Doença pulmonar crônica <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Otite média aguda Nº episódios <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Asma/ bronquite crônica	<input type="checkbox"/> Doença renal crônica <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Recebeu transplante
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Doença imunológica <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Outra condição crônica <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Câncer (qualquer tipo)	<input type="checkbox"/> Doença crônica do fígado <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> HIV/AIDS	<input type="checkbox"/> Doença crônica do coração ou vascular <input type="text"/>	

FATORES DE RISCO

23 A criança atende a alguma das situações abaixo? 1- Sim 2- Não 9- Não sabe	
<input type="checkbox"/> Frequenta creche ou berçário diariamente	<input type="checkbox"/> Nasceu prematuro (< 37 semanas) Idade gestacional: <input type="text"/> semanas
<input type="checkbox"/> Convive com crianças menores de 5 anos no domicílio	<input type="checkbox"/> Baixo peso ao nascer (<2.500g) Peso ao nascer: <input type="text"/> g
<input type="checkbox"/> Fez uso de leite materno exclusivo até 3 meses de idade	
<input type="checkbox"/> Fez uso de leite materno exclusivo até 6 meses de idade	<input type="checkbox"/> Uso prolongado de drogas imunossupressoras (corticóide)
<input type="checkbox"/> Tem contato diário com fumante no domicílio	

Estudo de efetividade da vacina antipneumocócica 10-valente

HISTÓRIA VACINAL

24 A criança tomou, pelo menos, uma vacina desde o nascimento? 1- Sim 2- Não 3- Não se aplica 9- Ign.

25 Se não, quais motivos para a não vacinação?
1- Opção dos pais 2- Falta de informação sobre a importância das vacinas 3- Outro _____

26 Se sim, qual tipo de serviço de saúde é utilizado para vacinação da criança?
1- Público 2- Privado 3- Ambos 9- Ign.

27 Unidade de saúde utilizada para vacinação da criança

28 Acesso ao serviço de saúde para vacinação
1- Nenhuma dificuldade 2- Dificuldade no acesso físico (trajeto, transporte) 3- Dificuldade para atendimento na unidade 4- Outra _____

Dados do cartão vacinal da criança

Assinalar o tipo de serviço onde recebeu a vacina: 1- Público 2- Privado 9- Ign.

Dose/ Vacina	Pneumo 10-valente	Tetra (DTP+Hib)	Outra Pneumo (7 ou 23-valente)
1ª dose	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>
2ª dose	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>
3ª dose	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>
Reforço	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>

29 Situação vacinal atual:
1- Em dia/ completo 2- Em atraso/ incompleto 9- Ignorado/ Não avaliado

DADOS DA DOENÇA ATUAL

30 Data dos primeiros sintomas _____

31 Data do primeiro atendimento _____

32 A criança ficou hospitalizada (>24h)?
1- Sim 2- Não 9- Não sabe

33 Data da hospitalização _____

34 Local da hospitalização _____

35 Município de hospitalização _____

36 Quadro clínico da Doença Pneumocócica Invasiva
1- Meningite Pneumocócica 2- Pneumonia Pneumocócica 3- Bacteremia 4- Septicemia 5- Outro _____

37 Tipo de tratamento
1- Ambulatorial 2- Internação 3- UTI

38 Evolução
1- Cura 2- Óbito

39 Em caso de óbito, data: _____

40 Data da alta _____

EXAMES LABORATORIAIS

Coleta de amostras e Cultura

Tipo de amostra	Coleta		Data da coleta	Resultado Isolamento			Data Isolamento
	1- Sim	2- Não		1- Pneumococo	2- Outro	3- Neg.	
Sangue	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/>			_____
Líquor	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/>			_____
Derrame pleural	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/>			_____
Abscesso interno	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/>			_____
Líquido ascítico	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/>			_____
Outro	<input type="checkbox"/>		_____	<input type="checkbox"/>			_____

41 Resultado da sorotipagem _____

42 Data da sorotipagem _____

43 Sorotipo consta na vacina 10-valente?
1- Sim 2- Não

44 Teste de Susceptibilidade antimicrobiana Classificação: 1- Sensível 2- Intermediário 3- Resistente 4- Não testado
 Penicilina Ceftriaxona

OBSERVAÇÕES

Observações:

Preenchido por: _____ Telefone de contato: _____ Assinatura: _____

Estudo de efetividade da vacina antipneumocócica 10-valente

ANEXO II

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

Estudo de Efetividade da Vacina antipneumocócica 10-valente QUESTIONÁRIO DO CONTROLE

ID

Cód. DDD UF Nº do Caso Nº do Controle

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO CONTROLE

1 Nome da criança

2 Data de Nascimento 3 Idade 1- Meses 2- Dias 4 Sexo 1- Masculino 2- Feminino

5 Logradouro (rua, avenida) 6 Nº 7 Bairro

8 Município de Residência 9 UF 10 CEP

11 Ponto de referência

12 (DDD) Telefone 13 Celular do responsável

DADOS DA MÃE OU RESPONSÁVEL

14 Nome da mãe ou responsável 15 Data de nascimento

16 Idade (anos completos) 17 Anos de estudo (completos)

18 Renda familiar mensal (R\$) Renda familiar mensal (conversão em salários mínimos- 1SL= 500,00 aprox.)
1- <1 SL 2- 1 a 3 SL 3- 4 a 6 SL 4- 7 a 10 SL 5- 11 a 15 SL 6- 16 a 20
7- > 20 SL 8- Não sabe 9- Não informado

19 Número de moradores na residência 20 Número de cômodos utilizados para dormir

ANTECEDENTES DE MORBIDADE DA CRIANÇA

21 A criança apresenta alguma malformação ou doença congênita? 1- Sim 2- Não 9- Não sabe.
 Cardiopatia cong. Fistula líquórica Meningocele Pneumopatia cong. Outra

22 A criança já foi diagnosticada com uma das seguintes condições? 1- Sim 2- Não 9- Não sabe

<input type="checkbox"/> Anemia hemolítica	<input type="checkbox"/> Asplenia (ausência de baço)	<input type="checkbox"/> Fibrose cística (mucoviscidose)
<input type="checkbox"/> Anemia falciforme	<input type="checkbox"/> Doença pulmonar crônica _____	<input type="checkbox"/> Otite média aguda Nº episódios _____
<input type="checkbox"/> Asma/ bronquite crônica	<input type="checkbox"/> Doença renal crônica _____	<input type="checkbox"/> Recebeu transplante
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Doença imunológica _____	<input type="checkbox"/> Outra condição crônica _____
<input type="checkbox"/> Câncer (qualquer tipo)	<input type="checkbox"/> Doença crônica do fígado _____	
<input type="checkbox"/> HIV/AIDS	<input type="checkbox"/> Doença crônica do coração ou vascular _____	

FATORES DE RISCO

23 A criança atende a alguma das situações abaixo? 1- Sim 2- Não 9- Não sabe

<input type="checkbox"/> Frequenta creche ou berçário diariamente	<input type="checkbox"/> Nasceu prematuro (< 37 semanas)
<input type="checkbox"/> Convive com crianças menores de 5 anos no domicílio	Idade gestacional: _____ semanas
<input type="checkbox"/> Fez uso de leite materno exclusivo até 3 meses de idade	<input type="checkbox"/> Baixo peso ao nascer (<2.500g)
<input type="checkbox"/> Fez uso de leite materno exclusivo até 6 meses de idade	Peso ao nascer: _____ g
<input type="checkbox"/> Tem contato diário com fumante no domicílio	<input type="checkbox"/> Uso prolongado de drogas imunossupressoras (corticóide)

Estudo de efetividade da vacina antipneumocócica 10-valente

ANEXO III



Memo 66/10

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER 758/2010

Registro CONEP 16229 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

FR – 373397

Processo nº 25000.195099/2010-20

Projeto de Pesquisa: "Investigação da efetividade da vacina 10 – valente contra doença pneumocócica invasiva após a introdução da vacina no calendário básico do programa nacional de imunização do Brasil, maio de 2010 a abril de 2012".

Pesquisador Responsável: Dr. José Cássio de Moraes

Instituição: Ministério da Saúde (**CENTRO ÚNICO**)

CEP de origem: CONEP

Área Temática Especial: Pesquisa com cooperação estrangeira

Patrocinador: Ministério da Saúde

Sumário geral do protocolo

A infecção por *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma importante causa de morbimortalidade em todo o mundo e se constitui em uma das prioridades atuais em Saúde Pública, recebendo atenção destacada das organizações internacionais da área da saúde, como a Organização Mundial da Saúde (OMS). Pneumonia com empiema e/ou bacteremia, meningite e bacteremia febril constituem as principais manifestações da doença pneumocócica invasiva, definida pelo isolamento da bactéria de sítios habitualmente estéreis, principalmente sangue e líquor. O pneumococo é, também, causa freqüente de pneumonia sem bacteremia, sendo a principal causa de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), com participação destacada nos quadros mais graves. Otitite média aguda (OMA), bronquite e sinusite são manifestações menos graves da infecção pneumocócica, porém muito mais comuns. As crianças de até dois anos de idade, a população com mais de 60 anos e os portadores de doenças crônicas são os grupos mais afetados pela doença pneumocócica. Os coeficientes de morbidade e mortalidade apresentam valores muito mais elevados nos países pobres, mas é também um problema de saúde pública importante nos países ricos.

Indivíduos colonizados por *S. pneumoniae* são fonte de transmissão da bactéria na comunidade. A prevalência de colonização de nasofaringe pelo pneumococo varia de acordo com a região geográfica e as condições sócio-econômicas da população. A intensidade dos contatos interpessoais, como freqüência a creches e escolas e tipos de grupos familiares mostram-se muito importantes para a colonização da nasofaringe, que é observada em 14 a 52% das crianças em países desenvolvidos (EUA) e até 80% em países em desenvolvimento (Índia).

A resistência do pneumococo aos antimicrobianos, como penicilinas, cefalosporinas, sulfametoxazol-trimetropin, macrolídeos e quinolonas, constitui um problema crescente em todo o mundo, inclusive no Brasil. Particularmente em países em que o uso de antibióticos é amplo e indiscriminado, a presença de resistência se constitui em problema destacado, levando a aumento da letalidade e dos custos do tratamento. Poucos sorotipos (14, 23F, 6B, 19A, 19F, 6A e 9V) têm sido associados à não-susceptibilidade à penicilina.

ANEXO IV

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Efetividade da vacina anti-pneumocócica conjugada 10-valente

Formulário de consentimento dos casos

Finalidade e procedimentos

O Ministério da Saúde do Brasil e o Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão gostariam de falar com você a respeito de um projeto sobre uma vacina que foi incluída no programa de vacinação no Brasil 2010. A vacina, chamada vacina pneumocócica conjugada 10-valente, é utilizada para evitar doenças como pneumonias e meningites causadas por um grupo de bactérias chamadas “pneumococo”.

Estamos falando com você a respeito deste projeto porque seu filho(a) foi atendido(a) no hospital e foi notificado como caso suspeito de pneumonia ou meningite. Desde a introdução desta nova vacina, estamos monitorando atentamente os casos de doença por essas bactérias para saber se a infecção poderia ter sido prevenida pela vacina, ou se foi um tipo de bactéria contra o qual a vacina não protege.

Para avaliarmos a proteção dessa vacina contra doenças causadas por estas bactérias, estamos convidando pais ou responsáveis das crianças que tiveram uma doença causada por essa bactéria, a responder a um questionário com perguntas sobre o uso da vacina e alguns fatores que podem estar associados com o risco de ocorrência dessas doenças para podermos comparar dados das crianças doentes e saudáveis e identificar quais fatores podem ter levado à ocorrência da doença por estas bactérias.

Esclarecemos que o(a) senhor(a) poderá recusar essa participação sem nenhuma implicação à assistência a seu filho(a) ou à criança pela qual você é responsável na unidade de saúde onde este estudo está sendo realizado. Todas as informações obtidas serão confidenciais, utilizando-se todos os princípios que regem a Resolução do Conselho Nacional de Saúde

nº 196/ 96 e seus resultados serão utilizados estritamente para os objetivos aqui definidos.

Dessa maneira, solicitamos autorizar a coleta de informações sobre seu filho(a) ou sobre a criança pela qual é responsável, permitindo o acesso a dados de história clínica, bem como respondendo a um questionário a ser aplicado por entrevistador treinado. Será necessário apresentar o cartão de vacinação do seu filho (a) para que possamos verificar se ele (a) recebeu a vacina pneumocócica conjugada 10-valente. Caso o cartão de vacinação da criança não esteja disponível, podemos obter informações sobre a vacinação do seu filho(a) no serviço de saúde local que vocês utilizam, a partir do registro no “cartão espelho”. A entrevista deve levar aproximadamente 10 minutos.

Riscos/transtornos

Ao fazer a pesquisa, nós faremos perguntas gerais. Responder a estas perguntas não implica riscos para você nem para o seu filho (a).

Confidencialidade

Tudo o que for falado será mantido em segredo, conforme determinado por lei. Para proteger a privacidade do seu filho (a), os registros serão identificados com códigos numéricos e não com nomes. Eles ficarão guardados em arquivos seguros e somente o pessoal que faz parte do projeto terá acesso a eles. O nome do seu filho (a) ou outras informações que possam identificá-lo (a) não aparecerá quando este projeto for analisado.

Custo

Não há nenhum custo nem pagamento para você ao participar da pesquisa.

Condições

Você tem toda a liberdade de decidir se quer ou não que o seu filho (a) participe deste projeto. Você também pode parar de responder às perguntas quando quiser, por qualquer motivo. Se não quiser que o seu filho (a) participe ou se quiser sair no meio da pesquisa, ele (a) não deixará de receber nenhum dos serviços a que tem direito.

Pessoas para contato

Se você tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa ou acha que o seu filho (a), de alguma forma, foi prejudicado ao participar do estudo, você pode falar com o _____ (nome do investigador da UF) pelo telefone () _____, um dos responsáveis pelo projeto no seu estado, ou se preferir pode tirar também suas dúvidas sobre a pesquisa com o pesquisador responsável Dr. José Cassio de Moraes pelo telefone (11) 3222-0432

Se tiver dúvidas quanto aos direitos do seu filho (a) como um paciente participante deste estudo, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo pelo telefone (11) 3337-0188.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Caso)

Nome da Criança:

—

Data de Nascimento ____/____/____

Nome da Mãe ou Pai Responsável:

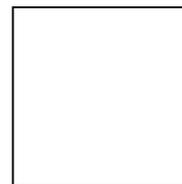
Na qualidade de responsável pelo menor acima, concordo em deixar o meu filho (a) participar desta pesquisa e dou a minha permissão para que os pesquisadores do estudo tenham acesso à história médica e vacinal da minha criança.

Declaro que tive oportunidade de fazer perguntas e acho que todas as minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

Sei que a participação nesta pesquisa é por minha escolha própria. Sei que mesmo tendo autorizado a participação do meu filho(a), posso retirá-lo(a) da pesquisa quando quiser. Declaro ainda que recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Lugar e data: _____, ____/____/____

Assinatura do Responsável:



Impressão Dactiloscópica

ANEXO V

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Efetividade da vacina anti-pneumocócica conjugada 10-valente

Formulário de consentimento do controle

Finalidade e procedimentos

O Ministério da Saúde do Brasil e o Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão gostariam de falar com você a respeito de um projeto sobre uma vacina que foi incluída no programa de vacinação no Brasil 2010. A vacina, chamada vacina pneumocócica conjugada 10-valente, é utilizada para evitar doenças como pneumonias e meningites causadas por um grupo de bactérias chamadas “pneumococo”.

Estamos falando com você a respeito deste projeto porque uma criança de seu bairro foi internada no hospital e foi notificado como caso suspeito de pneumonia ou meningite. Desde a introdução desta nova vacina, estamos monitorando atentamente os casos de doença por essas bactérias para saber se a infecção poderia ter sido prevenida pela vacina, ou se foi um tipo de bactéria contra o qual a vacina não protege.

Para avaliarmos a proteção dessa vacina contra doenças causadas por estas bactérias, estamos convidando pais ou responsáveis de crianças saudáveis, com a mesma idade da criança que teve a doença no seu bairro, a responder a um questionário com perguntas sobre o uso da vacina e alguns fatores que podem estar associados com o risco de ocorrência dessas doenças para podermos comparar dados das crianças doentes e saudáveis e identificar quais fatores podem ter levado à ocorrência da doença por estas bactérias.

Esclarecemos que o(a) senhor(a) poderá recusar essa participação sem nenhuma implicação à assistência a seu filho(a) ou à criança pela qual você é responsável na unidade de saúde onde este estudo está sendo realizado. Todas as informações obtidas serão confidenciais, utilizando-se todos os princípios que regem a Resolução do Conselho Nacional de Saúde

nº 196/ 96 e seus resultados serão utilizados estritamente para os objetivos aqui definidos.

Dessa maneira, solicitamos autorizar a coleta de informações sobre seu filho (a) ou sobre a criança pela qual é responsável, respondendo a um questionário a ser aplicado por entrevistador treinado. Será necessário apresentar o cartão de vacinação do seu filho (a) para que possamos verificar se ele(a) recebeu a vacina pneumocócica conjugada 10-valente. Caso o cartão de vacinação da criança não esteja disponível, podemos obter informações sobre a vacinação do seu filho (a) no serviço de saúde local que vocês utilizam, a partir do registro no “cartão espelho”. A entrevista deve levar aproximadamente 10 minutos.

Riscos/transtornos

Ao fazer a pesquisa, nós faremos perguntas gerais. Responder a estas perguntas não implica riscos para você nem para o seu filho (a).

Confidencialidade

Tudo o que for falado será mantido em segredo, conforme determinado por lei. Para proteger a privacidade do seu filho (a), os registros serão identificados com códigos numéricos e não com nomes. Eles ficarão aguardados em arquivos seguros e somente o pessoal que faz parte do projeto terá acesso a eles. O nome do seu filho (a) ou outras informações que possam identificá-lo (a) não aparecerá quando este projeto for analisado.

Custo

Não há nenhum custo nem pagamento para você ao participar da pesquisa.

Condições

Você tem toda a liberdade de decidir se quer ou não que o seu filho(a) participe deste projeto. Você também pode parar de responder às perguntas quando quiser, por qualquer motivo. Se não quiser que o seu filho (a) participe ou se quiser sair no meio da pesquisa, ele(a) não deixará de receber nenhum dos serviços a que tem direito.

Pessoas para contato

Se você tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa ou acha que o seu filho(a), de alguma forma, foi prejudicado ao participar do estudo, você pode falar com o _____ (nome do investigador da UF) pelo telefone () _____, um dos responsáveis pelo projeto no seu estado, ou se preferir pode tirar também suas dúvida sobre a pesquisa com o pesquisador responsável Dr. José Cassio de Moraes pelo telefone (11) 3222-0432

Se tiver dúvidas quanto aos direitos do seu filho (a) como um paciente participante deste estudo, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo pelo telefone (11) 3337-0188.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (Controle)

Nome da Criança:

—

Data de Nascimento ____/____/____

Nome da Mãe ou Pai Responsável:

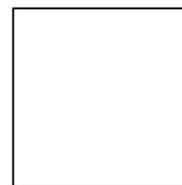
Na qualidade de responsável pelo menor acima, concordo em deixar o meu filho (a) participar desta pesquisa e dou a minha permissão para que os pesquisadores do estudo tenham acesso à história médica e vacinal da minha criança.

Declaro que tive oportunidade de fazer perguntas e acho que todas as minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

Sei que a participação nesta pesquisa é por minha escolha própria. Sei que mesmo tendo autorizado a participação do meu filho (a), posso retirá-lo(a) da pesquisa quando quiser. Declaro ainda que recebi uma cópia deste termo de consentimento.

Lugar e data: _____, ____/____/____

Assinatura do Responsável:



Impressão Dactiloscópica

