

ANA LUIZA DE SOUZA BIERRENBACH

**EFETIVIDADE DA VACINA PNEUMOCÓCICA 10-
VALENTE EM CRIANÇAS NO CHILE: ESTUDO CASO-
CONTROLE ANINHADO USANDO DADOS NACIONAIS
DE VIGILÂNCIA DE MORBI-MORTALIDADE**

Tese apresentada para obtenção do
título de Livre-Docente junto ao
Instituto de Medicina Tropical de São
Paulo da Universidade de São Paulo, na
área de epidemiologia

SÃO PAULO

2017

Ficha catalográfica
Preparada pela Biblioteca do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da
Universidade de São Paulo
© Reprodução autorizada pelo autor

Bierrenbach, Ana Luiza de Souza

Efetividade da vacina pneumocócica 10-valente em crianças no Chile:
estudo caso-controlado aninhado usando dados nacionais de vigilância de
Morbimortalidade / Ana Luiza de Souza Bierrenbach. – São Paulo, 2017.

Tese – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São
Paulo, para concurso de livre-docência

Descritores: 1. PNEUMONIA. 2. VACINAÇÃO. 3. STREPTOCOCCUS
PNEUMONIAE. 4. EFETIVIDADE.

Aos meus pais, Maria Ighes e Flavio.

AGRADECIMENTOS

Ao longo de minha carreira, meus chefes e colegas de trabalho mais próximos foram pessoas competentes, motivadas e dispostas a compartilhar os seus conhecimentos. Para todos o meu muito obrigada!

Mestrado na UnB

- Professora Vanize de Oliveira Macedo (*in memoriam*)
- Elza Ferreira Noronha

Doutorado na London School of Hygiene and Tropical Medicine

- Professora Laura Rodrigues
- Sian Floyd
- Rosemary Weir
- Sérgio Cunha
- Alessia Melegaro

Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde

- Maria de Fátima Marinho de Souza
- Antony Peter Stevens
- Adriana Bacelar Ferreira Gomes
- Carolina Novaes Carvalho

Universidade Católica de Brasília

- Professor Rodolfo Giugliano

STOP-TB Department – World Health Organization

- Katherine Floyd
- Ikushi Onozaki
- Philippe Glaziou
- Andréa Pantoja

Consultoria independente

- Professora Ana Lucia Sampaio Sgambatti de Andrade (Universidade Federal de Goiânia)
- Professora Ruth Minamisava (Universidade Federal de Goiânia)
- Professora Elizabeth Barbosa França (Universidade Federal de Minas Gerais)

- Ester Cerdeira Sabino (Universidade de São Paulo)
- Gizelton Pereira Alencar (Universidade de São Paulo)
- Paulo César Basta (Fundação Oswaldo Cruz)
- Cristiana Maria Toscano (Universidade Federal de Goiânia)
- Luiz Fernando Lima Reis (Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês)
- Luciano César Pontes de Azevedo (Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês)

Esse estudo no Chile só foi possível com o apoio das seguintes pessoas e instituições, a quem muito agradeço:

- Professora Maria Tereza Valenzuela Bravo (Universidad de los Andes)
- Janepsy Díaz Tito (Instituto de Salud Publica de Chile)
- Solana Terrazas Martins (Instituto de Salud Publica de Chile)
- Lucia Helena de Oliveira (Pan American Health Organization)
- Jon Andrus (Sabin Vaccine Institute)

*I keep six honest serving-men
(They taught me all I knew);
Their names are What and Why and When
And How and Where and Who.*

Rudyard Kipling

RESUMO

Bierrenbach AL. Efetividade da vacina pneumocócica 10-valente em crianças no Chile: estudo caso-controle aninhado usando dados nacionais de vigilância de morbimortalidade (tese). São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2017.

A vacina pneumocócica 10-valente (PCV10) foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Chile em janeiro de 2011 com um esquema 3+1 (2, 4, 6 e 12 meses) sem vacinação “catch-up”. A efetividade da PCV10 contra morbidade e mortalidade por pneumonia foi avaliada em crianças durante os primeiros dois anos após a introdução da vacina. Esse é um estudo caso-controle aninhado de base populacional que fez uso de quatro bases eletrônicas nacionais que tiveram seus dados pareados. Criança nascidas em 2010 e 2011 expostas e não expostas à vacinação PCV10 foram seguidas retrospectivamente e os desfechos de hospitalização por pneumonia e mortalidade (por pneumonia e por todas as causas) foram avaliados. Usando quatro definições de casos diferentes, foram selecionados todos os casos e quatro controles pareados selecionados aleatoriamente por caso. Os controles foram pareados aos casos por tempo de análise. A eficácia da vacina (EV) foi estimada usando regressão logística condicional. Houve um total de 497996 crianças nas coortes de nascimento de 2010 e 2011. A EV da PCV10 foi de 11,2% (IC 95%: 8,5-13,6) em internações por pneumonia e óbitos quando os códigos CID10 J12-J18 foram usados para definir casos. A EV aumentou para 20,7 (IC 95% 17,3-23,8) quando os códigos CID10 J13-J18 foram usados para definir casos. As estimativas de EV sobre mortes por pneumonia e óbitos por todas as causas foram de 71,5 (95% IC 9,0-91,8) e 34,8 (IC 95% 23,7-44,4), respectivamente. A vacinação com PCV10 reduziu substancialmente o número de hospitalizações por pneumonia e óbitos por pneumonia e por todas as causas durante o período de estudo. Nossos achados também reforçam a importância de ter sistemas de informação de saúde de qualidade para medir EV.

Descritores: Efetividade. Pneumonia. Vacinação. *Streptococcus pneumoniae*.

ABSTRACT

Bierrenbach AL. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in children in Chile: a nested case-control study using nationwide pneumonia morbidity and mortality surveillance data (thesis). São Paulo: Institute of Tropical Medicine of São Paulo of University of São Paulo; 2017.

The ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) was introduced into the Chilean National Immunization Program (NIP) in January 2011 with a 3+1 schedule (2, 4, 6 and 12 months) without catch-up vaccination. We evaluated the effectiveness of PCV10 on pneumonia morbidity and mortality among infants during the first two years after vaccine introduction. This is a population-based nested case-control study using four merged nationwide case-based electronic health data registries. Children born in 2010 and 2011 exposed and not exposed to PCV10 vaccination were followed retrospectively and pneumonia hospitalization and mortality (all-cause and pneumonia related deaths) outcomes were assessed. Using four different case definitions, all cases and four randomly selected matched controls per case were selected. Controls were matched to cases on analysis time. Vaccine effectiveness (VE) was estimated using conditional logistic regression. There were a total of 497,996 children in the 2010 and 2011 Chilean live-birth cohorts. PCV10 VE was 11.2% (95%CI 8.5-13.6) on pneumonia hospitalizations and deaths when ICD10 codes J12-J18 were used to define cases. VE increased to 20.7 (95%CI 17.3-23.8) when ICD10 codes J13-J18 were used to define cases. VE estimates on pneumonia deaths and all-cause deaths were 71.5 (95%CI 9.0-91.8) and 34.8 (95% CI 23.7-44.4), respectively. PCV10 vaccination substantially reduced the number of hospitalizations due to pneumonia and deaths due to pneumonia and to all-causes over this study period. Our findings also reinforce the importance of having quality health information systems for measuring VE.

Descriptors: Effectiveness. Pneumonia. Vaccination. *Streptococcus pneumoniae*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma da seleção de casos e controles a partir das coortes de nascidos vivos de 2010 e 2011.....	41
Gráfico 1- Idade à vacinação PCV10 para cada uma das doses do esquema do PNI, para crianças nascidas em 2010 ou 2011.	43
Gráfico 2 - Idade à hospitalização para crianças nascidas entre janeiro e setembro de 2010, por diagnóstico de alta.	46
Gráfico 3 - Idade à hospitalização para crianças nascidas entre janeiro e setembro de 2010, por causa de óbito.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de vacina anti-pneumocócica.....	19
Tabela 2 - Tipos de vacinas pneumocócicas administradas a crianças nascidas em 2010 ou 2011.....	42
Tabela 3 - Códigos CID-10 utilizados como diagnóstico principal de internação para crianças de 2 meses a 26 meses de idade.....	45
Tabela 4 - Códigos CID-10 utilizados como causa subjacente de óbito para crianças de 2 meses a 26 meses de idade.....	47
Tabela 5 - Distribuição de vacinados e não vacinados entre casos e controles e estimativa ajustada e não ajustada de efetividade vacinal, para diferentes definições de caso. Período de seguimento de casos e controles dos 2 meses aos 26 meses de idade.....	49
Tabela 6 - Efeito das variáveis explanatórias secundárias incluídas nos modelos de regressão múltipla usados para as diferentes definições de caso. Período de seguimento de casos e controles dos 2 meses aos 26 meses de idade.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CID-9	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde – Versão 9
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde – Versão 10
Deis	Departamento de Estatística e Informação em Saúde
DPI	Doença Pneumocócica Invasiva
EV	Efetividade vacinal
EUA	Estados Unidos da América
Gavi	<i>Vaccine Alliance</i> – Aliança para Vacinas
IC95%	Intervalo de confiança 95%
IIQ	Intervalo Interquartil
Minsal	Ministério de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	<i>Odds Ratio</i> - Razão de chance
PAC	Pneumonia adquirida na comunidade
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> – reação em cadeia da polimerase
PCV7	Vacina pneumocócica conjugada 7-valente
PCV10	Vacina pneumocócica conjugada 10-valente
PCV13	Vacina pneumocócica conjugada 13-valente
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RNI	Registro Nacional de Imunizações
RUT	<i>Rol Único Nacional</i> – Número identificador dos cidadãos chilenos
VE	<i>Vaccine effectiveness</i> – efetividade vacinal

SUMÁRIO

1	Introdução	13
1.1.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13
1.2.	Carga de doença pneumocócica	15
1.3.	Vacinas pneumocócicas.....	17
1.4.	Considerações metodológicas na avaliação do efeito das vacinas.....	21
2	Justificativa	26
3	Objetivos	27
3.1.	<i>Geral</i>	27
3.2.	<i>Específicos</i>	27
4	Métodos	28
4.1.	<i>Desenho do estudo</i>	28
4.2.	<i>População e local do estudo</i>	28
4.3.	<i>Fontes de dados e pareamento de registros</i>	29
4.4.	<i>Determinação da exposição à vacinação</i>	34
4.5.	<i>Definição de casos e controles</i>	36
4.6.	<i>Análise estatística</i>	39
4.7.	<i>Aspectos éticos</i>	40
5	Resultados.....	41
5.1.	<i>Descrição dos dados das bases de nascidos vivos e de vacinação</i>	41
5.2.	<i>Pareamento de registros entre as bases de dados</i>	43
5.3.	<i>Descrição dos dados de hospitalização</i>	44
5.4.	<i>Descrição dos dados de mortalidade</i>	46
5.5.	<i>Efetividade da vacinação</i>	48
5.6.	<i>Efeito das variáveis explanatórias secundárias</i>	50
6	Discussão.....	52
7	Conclusão.....	60
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICE – Artigo Plos One.....	68

1 Introdução

Em janeiro de 2011, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) foi introduzida no Programa Nacional de Imunização Chileno (PNI). A introdução dessa vacina direcionada para a população infantil nesse país, seguindo o exemplo de outros países, visava a enfrentar um importante problema de saúde pública. As doenças pneumocócicas acometem todas as faixas etárias, embora a maior parte da carga da doença esteja concentrada em lactentes, crianças jovens e idosos. O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é o principal agente etiológico das pneumonias adquiridas na comunidade (PAC), que por sua vez acarretam um enorme número de hospitalizações em todo o mundo e constituem uma principal causa de mortes entre as doenças preveníveis por imunização.¹⁻³

Com base em evidências de estudos experimentais e observacionais sobre vacinas pneumocócicas conjugadas de diferentes valências, i.e. com diferentes números de sorotipos da bactéria representados em suas formulações, a expectativa era de que as crianças vacinadas viessem a ter taxas reduzidas de morbidade e mortalidade de doença pneumocócica, tanto em casos confirmados por laboratório como nos clinicamente suspeitos.⁴⁻¹²

O objetivo desse estudo foi avaliar, em um desenho de caso-controle aninhado, a associação entre vacinação PCV10 e hospitalização e morte por pneumonia em crianças no Chile, utilizando quatro bases de dados nacionais contendo registros desagregados.

1.1 *Streptococcus pneumoniae*

O pneumococo é um dos mais importantes patógenos humanos. O espectro da doença pneumocócica varia desde as formas severas mas menos frequentes da

doença pneumocócica invasiva (DPI), como bacteremia, meningite e sepse até as formas menos severas porém mais frequentes da pneumonia não invasiva, otite média e sinusite. Usualmente, entretanto, o pneumococo estabelece uma relação comensal com o hospedeiro, colonizando a nasofaringe de maneira assintomática, o que é chamado de *estado de portador*. Uma vez adquiridas, uma ou mais cepas colonizantes podem demorar semanas ou meses para serem eliminadas pelo sistema imunológico, podendo eventualmente ser substituídas por outras cepas. Embora não esteja claro como e o quanto a colonização contribui para o desenvolvimento da resposta imunológica, certamente esse desenvolvimento interfere com a prevalência do estado de portador, o que é evidenciado pelo fato de diminuir ao longo da infância até chegar aos cerca de 10% na idade adulta, de diminuir com a vacinação e de aumentar entre indivíduos HIV positivos. Além da imunidade inata, componentes das imunidades adquiridas humoral e celular estão envolvidos na resposta.¹³⁻¹⁵

A colonização da nasofaringe é um pré-requisito tanto para a transmissão pessoa a pessoa como para o desenvolvimento das doenças provocadas pelo pneumococo. Apenas uma porcentagem baixa dos indivíduos colonizados progride para apresentar doenças, sejam elas invasivas ou das provocadas por disseminação direta da bactéria. Essa porcentagem varia conforme o sorotipo envolvido.^{14, 16}

Há mais de 90 sorotipos de pneumococo.¹⁷ Os sorotipos são determinados por antígenos da cápsula polissacarídica, considerada o principal determinante da virulência, dado que as cepas que não possuem cápsula quase nunca causem doença invasiva.¹³ Na infância, quase a totalidade das crianças (95%) é colonizada em algum momento por pelo menos um sorotipo, e uma menor proporção, mas ainda bem expressiva (73%), por pelo menos dois.¹⁸

Apesar do alto número de sorotipos existentes, nas várias regiões do mundo somente 6 a 11 deles são responsáveis por acima de 70% da carga de doença invasiva. A contribuição relativa do sorotipo capsular em comparação com outros fatores de virulência ainda não é clara, mas a extensão da virulência não pode ser predita apenas pelo sorotipo.

A resistência antimicrobiana também varia entre sorotipos. A incidência de cepas resistentes cresceu drasticamente nas últimas três décadas. A pressão seletiva

provocada pelo uso de antibióticos é o fator determinante, assim como a rápida disseminação internacional de alguns clones. Fatores relacionados ao hospedeiro tais como densidade e envelhecimento populacional e, mais recentemente, a cobertura das vacinas pneumocócicas também influenciam a incidência de resistência.^{19, 20}

1.2 Carga de doença pneumocócica

No ano 2000, cerca de 1,7 milhão de crianças morreram de pneumonia antes do 5º aniversário, sendo que a população da faixa etária era de aproximadamente 625 milhões. Em 2015, estima-se que a mortalidade por pneumonia entre crianças menores de 5 anos tenha caído para 921000, enquanto a população subiu para mais de 670 milhões.^{1, 21, 22} Vários fatores contribuíram para essa redução de 47% na carga da doença. Houve avanços nas condições sociais e no desenvolvimento econômico, além de um esforço notável dos países e da Organização das Nações Unidas (ONU) em promover ações de saúde para aumentar a sobrevivência das crianças. Entre essas ações estão o estímulo, a orientação e a busca de financiamento para os programas nacionais de imunização, orquestrado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em conjunto com outras organizações multilaterais, como a Vaccine Alliance (GAVI).²³ Ainda assim, estima-se que em 2010 houve 120 milhões de episódios de pneumonias, sendo 14 milhões de pneumonias severas em crianças menores de 5 anos.²⁴ Em 2015, a pneumonia foi responsável por cerca de 15% do total de mortes dessas crianças.²¹

As doenças provocadas pelo pneumococo são uma das causas principais de morbimortalidade em crianças menores de cinco anos, particularmente em países em desenvolvimento.^{1, 21, 24, 25} Em 2010, do total de casos de pneumonia em crianças, a pneumonia pneumocócica provocava cerca de 18% dos casos severos e 33% das mortes globais, em que pese a dificuldade de obter estimativas precisas da contribuição de cada agente causal para as diversas formas clínicas. Dos 2,6 milhões

de casos severos de pneumonia em 2010, a maior parte da carga ocorreu em países do sudoeste da Ásia e na África e 127 mil nas Américas.^{24, 26}

Na América Latina e Caribe, uma estimativa realizada em 2009 indicou que o pneumococo foi responsável por 1,7 milhão de casos de pneumonia, 1,4 milhão de consultas, 182 mil hospitalizações e 18 mil mortes anuais em menores de 5 anos. A proporção de doença provocada pelo pneumococo foi estimada em 6% para pneumonia sem evidência de consolidação na radiologia, 12% para otite média aguda, 40% para pneumonia com confirmação radiológica e até 60% para os óbitos por meningites.^{2, 27, 28}

Entre os adultos, uma revisão dos dados publicados no período de 1970-2008 mostrou que a bactéria representava 35% dos casos latino americanos de PAC.²⁹

A contribuição relativa dos diferentes sorotipos para a carga da doença tem sido mais estudada recentemente, com o incremento da capacidade de sorotipagem dos países e a crescente disponibilização desses dados. Em uma ampla revisão sistemática publicada em 2010, os sorotipos 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F e 23F foram os mais comumente isolados no mundo em crianças doentes menores de cinco anos no período antes da introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas, contribuindo com 58 a 66% da DPI nas várias regiões.³⁰

No Chile, em 2010, a incidência de PAC em menores de 5 anos foi estimada em 88722 (7275,7 por 100 mil), com 6448 (7,3%) por pneumococo. A incidência de casos severos foi estimada em 10141 (831,6 por 100 mil), com 1938 (19,1%) por pneumococo. Já a mortalidade foi estimada em 145 óbitos (11,9 por 100 mil), com 48 (33,1%) por pneumococo.²⁶ Em adultos, a PAC era responsável por 170 mil casos em uma estimativa de 2005, sendo que 20% deles requeriam hospitalização.³¹ Entre idosos de 65 anos ou mais, a mortalidade por PAC foi estimada em 258,8 por 100 mil em uma revisão com dados até 2008.²⁹

No período de 2007 a 2010, do total de DPI em crianças menores de um ano, 71% eram dos sorotipos presentes na vacina pneumocócica conjugada PCV10, que acabou sendo a escolhida pelo PNI para introdução na rotina de imunização de crianças. Para crianças de um a dois anos, o valor correspondente era de 73,1%.^{28, 32} É importante mencionar que o país tem uma rede integrada de laboratórios. A

notificação das cepas isoladas de pacientes com DPI e seu encaminhamento para o Instituto de Saúde Pública localizado na capital do país é obrigatória, tanto para laboratórios públicos como privados, desde 2004.³² Como parte do sistema de vigilância, essa rede de laboratórios também realiza a verificação da resistência microbiana das cepas isoladas. Em 2010, do total de cepas provenientes de meningites (13,5% do total), 33% eram resistentes a penicilina e 8% a cefotaxima, embora a proporção de resistência para cepas isoladas de outros sítios mais frequentes fosse de 1% para ambos antibióticos. Já para a eritromicina, 30% do total de isolamentos era resistente. Embora esses valores sejam menores do que os registrados em outras regiões,^{33, 34} há que se considerar que o país tem uma política de uso racional de antibióticos, com vendas sem receitas proibidas desde 1999.^{28, 35} Esse foi o cenário que motivou o PNI chileno a introduzir a vacina PCV10 para crianças no início de 2011.³⁶

1.3 Vacinas pneumocócicas

Vacinas pneumocócicas são categorizadas de acordo com o número de antígenos que contêm dos diversos sorotipos existentes de pneumococo e se são ou não conjugadas a um transportador proteico. As primeiras vacinas disponíveis foram as *polissacarídicas*, fabricadas com os antígenos da cápsula de alguns sorotipos. Hoje em dia uma vacina polissacarídica com 23 sorotipos faz parte da vacinação de rotina de idosos em muitos países. Existe larga experiência mundial com essa vacina indicando que é segura e previne DPI, embora haja certa heterogeneidade nos resultados dos ensaios clínicos e estudos observacionais.³⁷⁻³⁹ As limitações desse produto são relacionadas à insuficiente indução de memória imunológica, à proteção de duração limitada e, principalmente, ao fato de serem pouco imunogênicas em crianças menores de dois anos de idade, onde está concentrada a grande carga do estado de portador, responsável pela transmissão da doença.⁴⁰

As vacinas mais recentemente desenvolvidas são as chamadas *conjugadas* (“*protein conjugate vaccine - PCV*”) que dependem de ligação química – denominada conjugação – de cada um dos antígenos polissacarídeos com um veículo, uma proteína transportadora muito imunogênica. Essa técnica permite gerar moléculas maiores, que, por sua natureza proteica, conseguem estimular adequadamente o sistema imunológico de crianças menores de dois anos de idade. Com isso, induzem uma resposta protetora com linfócitos T dependentes e células B de memória, o que não ocorre nessas crianças com as vacinas polissacarídeas. Ainda assim, essas vacinas são direcionadas exclusivamente para os polissacarídeos capsulares e fornecem, portanto, proteção estritamente sorotipo-específica.¹³

A primeira vacina conjugada foi fabricada com base nos 7 sorotipos (PCV7) mais prevalentes nos Estados Unidos da América (EUA). O licenciamento nesse país aconteceu no ano 2000 com base em estudos de imunogenicidade e eficácia contra DPI.⁴¹ Com o desenvolvimento de novas formulações, países que utilizavam a PCV7 a substituíram ao longo dos anos pelas vacinas 10-valente (PCV10) e 13-valente (PCV13), que adicionaram sorotipos etiológicamente importantes, apesar de haver considerável diversidade geográfica.³⁰ PCV10 e PCV13 foram licenciadas com base em estudos de imunogenicidade comparada com a PCV7. Estudos de eficácia ou efetividade usando desfechos clínicos não estavam disponíveis quando desse licenciamento inicial.⁴² A inclusão de mais sorotipos nas formulações é tida como tecnicamente muito difícil.⁴³ A tabela 1 mostra os detalhes dos tipos de vacina.

Tabela 1 - Tipos de vacina anti-pneumocócica.

Tipo de vacina (nome comercial e laboratório)	Sorotipos incluídos	Proteína transportadora
Conjugada 7 sorotipos (Prevenar [®] , Wyeth Lederle)	4, 6B, 9V, 14,18C, 19F, 23F	- Derivado não tóxico da toxina diftérica - CRM ₁₉₇
Conjugada 10 sorotipos (Synflorix [®] GSK)	Os 7 anteriores + 1, 5, 7F	- Proteína D da membrana externa do <i>H. influenza</i> não tipificável - Toxóide tetânico - Toxóide diftérico
Conjugada 13 sorotipos (Prevenar 13 [®] Pfizer)	Os 10 anteriores + 3, 6A, 19A	- Derivado não tóxico da toxina diftérica - CRM ₁₉₇
Polissacarídica 23 sorotipos (Pneumo 23 [®] Sanofi Pasteur + Neumovax [®] MSD)	Os 13 anteriores + 2, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F	- Não contém

Fonte: Potin, 2014.³⁶

Todas essas vacinas são muito seguras e eficazes, tal como comprovado por ensaios clínicos randomizados realizados com PCVs de várias valências em diferentes regiões do mundo.^{41, 44-48} A efetividade e o impacto também vem sendo comprovados após a introdução nos PNI de diversos países. Decréscimos profundos nas taxas de DPI provocada por sorotipos vacinais foram observados tanto na população alvo como em grupos etários não vacinados.^{11, 17, 49-53} A proteção indireta na população não vacinada, conhecida como *proteção de rebanho*, ocorre por redução no estado de portador e conseqüente redução na transmissão dos sorotipos vacinais.^{18, 54, 55} A proteção contra sorotipos *relacionados*, com o mesmo sorogrupo e diferente sorotipo como por exemplo o 6A e o 6B, também tem sido sugerida.⁵⁶ Essas descobertas, bem como evidências de impacto significativo nas taxas de pneumonia e mesmo na mortalidade pediátrica,^{12, 57-61} justificaram a veemente recomendação da OMS de que PCVs fossem incluídas em programas de imunização infantil em todo o mundo, com prioridade para países com taxas maiores de mortalidade infantil.²⁵ Em publicação oficial de 2012, a OMS recomendou o uso de

dois esquemas de administração de PCV, um com 3 doses primárias sem reforço (3p+0) e outro com duas doses primárias mais uma dose reforço (2p+1) antes dos 2 anos.²⁵ Alguns países como o Brasil ainda utilizam o esquema inicialmente recomendado de três doses primárias mais uma dose reforço (3p+1), embora haja evidências mostrando efeitos comparáveis com o uso de menos doses.^{62, 63} Os novos esquemas foram motivados pela redução no número de injeções, deixando espaço no calendário infantil para outras vacinas, e pela redução de custos desde que não comprometessem o impacto do programa.⁴³ A vacina é uma das mais caras entre as recomendadas pela OMS. Em 2015 em países da América Latina, seu custo representava 75% do valor gasto pelos PNIs com a vacinação infantil.⁶⁴

Em uma publicação de março de 2016, 135 países tinham introduzido a vacina PCV em seus PNI. Apesar disso, 49% das crianças do mundo não estavam representadas nesse total. Essas crianças vivem quase exclusivamente em países de baixa renda. Por causa dos altos custos envolvidos, esses países dependem de financiamento internacional para a incorporação dessa vacina nos seus PNIs. Adicionalmente, estimava-se na ocasião que havia outros 7% de crianças não vacinadas apesar de morarem em países com PVC de rotina. Isso acontece por causa da baixa cobertura vacinal, tal como usualmente avaliada pela cobertura da vacina DPT3.⁴³

Além do fato de PCV ainda não ser acessível para todas as crianças do mundo, é importante salientar que persiste havendo uma carga significativa de doença pneumocócica por sorotipos não vacinais e que, por causa da chamada *substituição de sorotipos*, essa carga tem potencial de aumentar. A substituição de sorotipos, ou seja, um aumento na incidência de doença devido a sorotipos não incluídos nas vacinas, já vinha sendo aventada desde os ensaios clínicos com PCV7 e desde então estudos usando grandes bancos de dados de vigilância a tem comprovado.^{22, 65, 66} A explicação é ecológica. Acredita-se que o nicho desocupado na nasofaringe dos portadores pelos sorotipos vacinais seja prontamente ocupado pelos não vacinais, com potencial de desenvolverem doença. Assim, a longo prazo, a introdução generalizada de PCV poderia simplesmente alterar a distribuição de sorotipos da doença pneumocócica, em vez de reduzir sua carga global. Esse foi e continua sendo o mote para o desenvolvimento de vacinas com maior valência.¹³ Apesar dessa

perspectiva inicialmente muito alarmante, alguns estudos com PCV10 e PCV13 têm notado uma redução sustentada em torno de 50-60% nas taxas de DPI, independentemente do sorotipo em crianças menores de cinco anos,⁶⁵ enquanto outros têm notado um real aumento de doenças provocadas por sorotipos não-vacinais.^{17, 67} De qualquer forma, salienta-se a necessidade de monitorar rigorosamente os sorotipos incidentes nos países que já introduziram a vacina, de documentar casos de *falência vacinal* e, em última instância, de desenvolver vacinas pneumocócicas alternativas, mais baratas e que não sejam sorotipo-específicas.^{68, 69}

1.4 Considerações metodológicas na avaliação do efeito das vacinas

A *eficácia* de uma vacina é definida como o seu efeito protetor direto, tal como medido por meio de estudos experimentais. Quando a alocação dos participantes para os braços do ensaio clínico é aleatória e o acompanhamento é realizado em condições ideais de cegamento, considera-se que a redução da ocorrência da doença alvo possa ser exclusivamente atribuída ao efeito direto conferido pela vacina. A *efetividade* de uma vacina, por sua vez, é também o seu efeito protetor direto, mas medido na prática clínica diária, fora das condições ideais dos ensaios clínicos.⁷⁰ Já o *impacto* de um programa de vacinação é a soma em nível populacional dos efeitos direto e indireto (proteção do rebanho consequente à diminuição da transmissão).^{71, 72} As medidas de efetividade e impacto são, por natureza, observacionais e, portanto, vulneráveis a vieses e confundimentos.⁷³⁻⁷⁵ Apesar disso, considera-se essencial realizar estudos observacionais após a incorporação de vacinas nos PNIs.⁷⁰

Ao contrário dos estudos experimentais que, por serem tecnicamente difíceis e caros, contêm um número restrito de participantes/casos e medem desfechos mais frequentes e imediatos, os estudos observacionais podem valer-se da possibilidade de atingir números maiores para medir desfechos raros e tardios. Por causa disso, são fundamentais para medir não só a efetividade das vacinas a médio e longo prazo, mas

também a segurança.⁷⁰ Além disso, conseguem ter maior poder estatístico para medir efeitos numericamente menores. Essa é uma grande vantagem, pois permite que esses estudos meçam a proteção conferida pela vacina não só contra uma doença específica, mas contra um grupo delas, do qual se presume que a doença de interesse faça parte.⁷³ Nem todas as pneumonias são pneumocócicas e nem todas as pneumocócicas são provocadas por sorotipos vacinais ou relacionados.²⁶ Da mesma forma, só uma fração dos óbitos são provocados por pneumonia. Mas, ao medir a redução na carga de hospitalizações ou de óbitos por pneumonia independente da confirmação do agente etiológico, ou mesmo por todas as causas, esses estudos acabam por fornecer uma estimativa da proporção da carga da doença pneumocócica que é evitável pela vacina.⁵

O efeito da vacina PCV é sabidamente subestimado quando são incluídos desfechos menos específicos do que a DPI por sorotipos vacinais, em estudos experimentais ou observacionais, de efetividade ou impacto.^{70, 73, 76} O diagnóstico clínico de pneumonia carece de especificidade e pode mesmo representar infecções virais ou mistas do trato respiratório inferior.^{77, 78} Por outro lado, a pneumonia radiologicamente confirmada indica de forma um pouco mais específica a etiologia bacteriana e, portanto, tende a provocar uma menor subestimação do efeito da vacina.⁷⁹ Essa falta de especificidade também é significativa quando os estudos utilizam os códigos da nona ou décima revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-9, CID-10) para definição dos diagnósticos. Os códigos J12 a J18 do CID-10 são usualmente empregados em conjunto para designar as pneumonias.^{4, 5, 9, 61} Esses códigos são usados quando os estudos se baseiam em dados secundários dos sistemas de informação em saúde, via de regra representativos de grandes populações e de largos períodos de tempo. No Brasil, um estudo comparando dados primários e secundários de pneumonia hospitalar em crianças mostrou uma boa concordância, sugerindo que pudessem ser usados em avaliações do efeito das PCVs.⁸⁰

Além da definição de desfecho, também é muito importante a correta determinação da exposição. Classificação errada do *status* vacinal, desde que não-diferencial, ou seja, desde que distribuída de forma similar entre casos e controles, tende a subestimar o efeito das vacinas. Se for diferencial, a classificação errada pode

enviesar a estimativa tanto para mais quanto para menos. Uma importante causa de subestimação nos estudos de impacto, por sua vez, é a baixa cobertura da vacinal.

A importância de se realizar estudos de efetividade e impacto após a incorporação de vacinas nos PNIs, quando os projetos experimentais não são mais éticos, uma vez que a vacina já faz parte de uma política de saúde, passa ainda por outras questões. Os efeitos potenciais podem variar entre os grupos populacionais e ao longo do tempo por motivos que vão além das diferenças metodológicas entre os estudos, que refletem diferenças epidemiológicas reais e que por isso mesmo merecem ser salientadas e estudadas.⁸¹ Ademais, os estudos observacionais também podem responder a questões específicas relacionadas ao programa de imunização, tais como mensurar a cobertura e os atrasos vacinais, o benefício da proteção do rebanho, a efetividade do uso de esquemas alternativos de vacinação.^{22, 71, 75}

O estudo ora proposto mede a efetividade da vacina PCV. Os estudos de coorte e de caso-controle são comumente usados para comparar a efetividade de vacinas entre grupos. Os estudos de coorte seguem uma população com indivíduos vacinados e não-vacinados de forma prospectiva ou retrospectiva para comparar o risco de adoecer. Os estudos de caso-controle comparam a exposição à vacina entre casos e controles, e são classicamente usados em investigações de surtos. Variações desse desenho usam diferentes definições para casos e controles. Uma dessas variantes é a denominada *coorte indireta* (ou método de Broome) que compara a cobertura vacinal entre casos de DPI por sorotipos vacinais e controles de DPI por sorotipos não-vacinais. Outra é a denominada *método de rastreamento* (“*screening method*”) que compara a proporção de vacinados entre os casos e a população de onde os casos foram provenientes.^{71, 75}

Existem muitos erros sistemáticos potenciais (viés e confundimento) em todos os estudos observacionais de avaliação de vacinas, que devem ser evitados ou minimizados durante as etapas de projeto e análise. Em geral os estudos de coorte são considerados preferíveis em relação aos estudos de caso-controle, pois são menos sujeitos a certos tipos de vieses.⁸² No caso-controle, uma alternativa que usualmente visa a diminuir o viés de seleção, i.e. a diferença sistemática entre os participantes do estudo e a população que devem representar, é realizar o estudo de forma *aninhada*

em uma coorte. Isso significa que ao longo do seguimento de uma coorte bem definida vão sendo identificados casos da doença e, para cada um, um número específico de controles correspondentes é selecionado entre aqueles que não desenvolveram a doença até o momento da ocorrência da doença do caso.⁷³

O motivo usual de se preferir o desenho caso-controle aninhado mesmo em situações em que é possível enumerar e seguir todos os membros de uma coorte é que, por vezes, a determinação das variáveis de exposição principal e de outras características em todos os membros é logisticamente difícil e cara. O estudo caso-controle aninhado fornece então uma alternativa mais eficiente, pois só é necessário medir essas variáveis entre casos e seus controles selecionados, e não na coorte inteira.

Mas existe uma outra razão que, embora enunciada há tempos, tem se tornado mais comentada em anos recentes e foi determinante para a seleção do desenho usado no presente estudo. Alguns estudos de coorte são propensos ao viés de sobrevivência, (*“survivorship”* ou *“immortal time bias”*).⁸²⁻⁸⁴ Isso acontece nos estudos em que a exposição varia ao longo do período de seguimento e o desfecho de interesse pode ocorrer antes que o indivíduo tenha a oportunidade de ser exposto. Nos estudos de efetividade de vacinas infantis, como a pneumocócica, o indivíduo vai rapidamente sendo exposto às doses subsequentes de vacina, com proteção crescente. Uma criança para chegar a receber a dose de reforço da vacina PCV, fornecida pelo PNI dos 12 aos 15 meses, obviamente tem que ter sobrevivido até essa ocasião. Assim, na coorte dos vacinados, os indivíduos têm a sobrevivência assegurada até receberem as doses correspondentes da vacina, enquanto na coorte dos não vacinados isso não acontece. Ou seja, a probabilidade de ser vacinado não é independente da probabilidade de desenvolver a doença. Apesar dessa ser uma das premissas para a válida inferência de qualquer estudo de vacina, no estudo da vacina pneumocócica ela é particularmente importante pois, ao longo dos primeiros meses de vida, o risco de adoecer e morrer de doença pneumocócica diminui rapidamente.⁸⁵ A consequência da violação dessa premissa é que, mesmo que a análise não foque em mortalidade, o efeito da vacina seria superestimado. O desenho caso-controle aninhado é uma maneira de evitar esse viés, desde que casos e controles sejam finamente pareados por tempo de seguimento, ou seja, o pareamento faz com que o

tempo sob risco de desenvolver o desfecho passe a ser equivalente para vacinados e não vacinados.

A efetividade das vacinas e o impacto dos programas de vacinação podem ser avaliados por meio de estudos com dados secundários.⁷⁰ Usando dados de vigilância, avaliações de impacto das PCVs vem sendo feita por meio de estudos que comparam a incidência de morbimortalidade da doença pneumocócica antes e após a introdução dessas vacinas nos PNIs.^{5, 9, 53, 61, 86} Embora a validade desses estudos dependa de aspectos metodológicos diversos, tais como a adequada definição dos desfechos utilizados, o ajuste para as tendências seculares e variações sazonais da doença, o uso de outras doenças como controles populacionais,^{70, 87} por serem estudos ecológicos não necessitam da definição do *status* vacinal de cada indivíduo, só do conhecimento sobre a cobertura vacinal populacional. Um aspecto metodológico importante nos estudos de impacto é a necessidade de haver passado um tempo mínimo desde a introdução da vacina para que os modelos estatísticos possam ser bem ajustados.²⁵ Já os estudos de efetividade usando dados secundários são limitados, basicamente porque existem poucos países ou regiões com dados individuais sobre vacinação. O Chile, em 2011, implantou um sistema de informação com esse fim.

2 *Justificativa*

Para reduzir a morbidade e mortalidade associada ao pneumococo no país, a vacina PCV10 foi introduzida no Chile no início de 2011. Quando o estudo atual foi inicialmente proposto, em meados de 2013, considerou-se que havia várias razões para avaliar o efeito da PCV no país. O Chile foi um dos primeiros países a introduzir a vacina na América Latina e mesmo no mundo. Havia na ocasião ensaios clínicos e numerosos estudos observacionais sobre PCV conduzidos em países de alta renda da América do Norte e Europa Ocidental que mostravam proteção contra DPI e pneumonia, mas existiam limitados dados publicados sobre o efeito da vacina PCV10 em países de baixa e média renda. O comportamento da vacina em países de baixa e média renda, ou localizados em outras regiões do globo, pode diferir dos países com maiores recursos devido a requisitos significativos na capacidade da cadeia de frio, alteração nos calendários de vacinação, diferença de incidência e distribuição de sorotipos, dados demográficos e aspectos mais gerais de saúde e nutrição da população.

Demonstrar o efeito da vacina, através do seu uso rotineiro no PNI, forneceria a melhor informação para avaliar o benefício potencial da vacinação conjugada pneumocócica e corroborar a decisão de incluí-la nas políticas nacionais de saúde. O estudo realizado em um período de tempo relativamente precoce, desde a introdução da vacina, criaria linhas de base sobre carga da doença e efetividade da vacina que poderiam ser comparadas em outros estudos futuros, quando a proteção de rebanho e as eventuais mudança na distribuição de sorotipos tivessem tido mais tempo para acontecer. O estudo também serviria para fornecer evidências que influenciariam outros países a incorporarem ou não as novas vacinas e orientariam a otimização dos PNIs, direcionando as estratégias, inclusive as de troca de esquemas ou vacinas.

3 *Objetivos*

3.1 *Geral*

- a) Estimar a efetividade da vacina PCV10 introduzida no calendário vacinal infantil contra desfechos de morbimortalidade de crianças chilenas.

3.2 *Específicos*

- a) Estimar a efetividade da vacina PCV10 introduzida no calendário vacinal infantil contra hospitalização ou mortalidade por pneumonia de crianças chilenas;
- b) Estimar a efetividade da vacina PCV10 introduzida no calendário vacinal infantil contra mortalidade por pneumonia de crianças chilenas;
- c) Estimar a efetividade da vacina PCV10 introduzida no calendário vacinal infantil contra mortalidade por todas as causas de crianças chilenas.

4 Métodos

4.1 Desenho do estudo

Esse é um estudo com desenho do tipo caso-controle aninhado. Crianças chilenas nascidas em 2010 e 2011 expostas e não expostas a pelo menos uma dose da vacinação PCV10 foram acompanhadas retrospectivamente. As crianças entraram nas coortes aos 2 meses de idade e seus seguimentos foram censurados quando da ocorrência dos desfechos ou ao final de dois anos. Os desfechos de hospitalização por pneumonia e óbito (considerando óbito por todas as causas ou somente por pneumonia) foram avaliados. Quatro definições de caso foram usadas. Para cada definição de caso, todos os casos ocorridos nas coortes foram selecionados. Quatro controles foram selecionados aleatoriamente para cada caso, pareados por tempo de seguimento.

4.2 População e local do estudo

Todas as crianças nascidas em 2010 e 2011 e registradas na base de dados nacional de nascidos vivos foram consideradas elegíveis. A coorte anual de nascimentos no Chile é de aproximadamente 250 mil crianças e, de acordo com a legislação local, é obrigatório que todas tenham um registro na base de dados nacional de nascidos vivos.

O Chile está localizado na região andina. A estimativa populacional para o ano de 2010 era de 17,2 milhões e para 2015 de 17,9 milhões. A mortalidade infantil foi

estimada em 6 por 1000 nascidos vivos e a expectativa de vida em 81 anos para o ano de 2015.⁸⁸

O Chile é considerado um país em desenvolvimento, com uma renda média-alta. Apresenta um crescimento econômico sustentado nas últimas décadas, com o segundo maior produto interno bruto per capita da América Latina, depois do Brasil.^{89,90}

4.3 Fontes de dados e pareamento de registros

O estudo utilizou quatro bases de dados de abrangência nacional. Os dados são coletados rotineiramente pelos serviços de vigilância do Ministério de Saúde (Minsal): 1) Nascidos vivos (2010, 2011), 2) Vacinação (2011-2013), 3) Hospitalização (2010-fevereiro de 2014) e 4) Mortalidade (2010-fevereiro de 2014).

O Departamento de Estatística e Informação em Saúde (Deis) do Minsal faz a administração dessas quatro bases de dados. O Deis é responsável não só pela incorporação e armazenamento dos dados coletados nos níveis mais periféricos do sistema de informação, mas também por um amplo processo de validação dos dados. Embora não exista um protocolo nacional que descreva esses procedimentos de validação, eles envolvem a remoção de duplicidades indevidas, remoção de erros tipográficos e inconsistências, conferência dos códigos da Classificação Internacional de Doença – 10^a revisão (CID-10) permitidos para uso como causas de hospitalização e óbito e seleção do código de causa básica de óbito de acordo com as regras recomendadas pela OMS, entre outros.⁹¹ Para os dados de hospitalização, os procedimentos de validação levam até um ano para serem concluídos.

Todas essas bases possuem dados individuais com informação nominal de cada criança. Por informação nominal entende-se a presença de variáveis que permitam a identificação do sujeito, como o nome da criança e de sua mãe, data de nascimento e endereço de residência. Além disso, em todas as bases também estava disponível um

número unívoco de identificação que cada cidadão chileno recebe logo no primeiro mês de vida, denominado *Rol Único Nacional*, porém mais conhecido como RUT. As bases de nascidos vivos e mortalidade só devem possuir um registro para cada pessoa, enquanto as bases de hospitalização e vacinação podem possuir vários registros por pessoa.

a. Base de dados de nascidos vivos (2010 e 2011)

As base de dados de nascidos vivos de 2010 e 2011 foram extraídas para a análise em outubro de 2013.

Além das variáveis de identificação do indivíduo, de identificação do hospital, da maternidade ou de outro estabelecimento de saúde onde tenha ocorrido o nascimento, as seguintes variáveis estavam disponíveis: se o nascimento ocorreu em um bairro situado em zona urbana ou rural de cada município, idade gestacional, peso de nascimento e nível de escolaridade da mãe e do pai.

b. Base de dados de vacinação (2011 a 2013)

Essa base é denominada Registro Nacional de Imunizações (RNI). O RNI é uma base de dados eletrônica com entrada de dados *on-line*. A base foi implantada em 2010, quando começou a registrar os dados das campanhas de vacinação daquele ano. Em janeiro de 2011, a base foi expandida para incluir dados de vacinação de rotina para todas as vacinas do PNI.

Todos os estabelecimentos de saúde públicos e privados, incluindo pequenas clínicas de vacinação, são obrigados a preencher os registros relativos a todas as vacinas incluídas no PNI, para todas crianças.

A extração da base de vacinação ocorreu em dois momentos. Para os dados de 2011 e 2012, a extração foi realizada em outubro de 2013. Para os dados de 2013, a extração foi realizadas em setembro de 2014.

As seguintes variáveis estavam disponíveis para a análise: identificação do indivíduo e do estabelecimento de saúde em que ocorreu a vacinação, se o

estabelecimento era público ou privado, data da vacinação, dose aplicada, tipo e lote de cada vacina.

Por ser um sistema de informação novo, em fase de implementação, era esperado que o RNI estivesse propenso a dois tipos de inconsistências: 1) presença de duplicidades, ou seja, dois ou mais registros do mesmo indivíduo que representassem o mesmo episódio vacinação, e 2) episódios de vacinação que ocorreram nos primeiros meses em que o sistema estava em implementação poderiam inadvertidamente ter sido deixados de fora, sem registro. A expectativa do pessoal técnico do PNI era de que essa inconsistência fosse rara, pois os registros das doses no sistema era obrigatório, tanto para clínicas públicas como privadas. Além disso, mesmo se a primeira dose de vacina não houvesse sido devidamente registrada na base de dados para uma criança particular, não haveria qualquer razão para outras doses subsequentes não serem registradas.

A fim de identificar os episódios de vacinação que porventura estivessem duplicados, foi aplicado um procedimento em três etapas. Em primeiro lugar, a variável contendo o RUT foi usada de forma determinística para parear registros pertencentes ao mesmo indivíduo. Em segundo lugar, como havia alguns registros em que os números RUT estivessem ausentes ou marcadamente incorretos (com menos ou mais dígitos do que o esperado), foi utilizada uma outra estratégia de pareamento de modo a identificar registros do mesmo indivíduo que porventura não tivessem o mesmo RUT. Para tanto, a pesquisadora desenvolveu um algoritmo determinístico semelhante aos validados por Pacheco *et al.* e por Oliveira *et al.*, contendo uma série de regras consecutivas que combinavam as variáveis nome da criança, nome da mãe, data de nascimento, endereço e serviço de saúde em que ocorreram as vacinações.^{92, 93} Em seguida, registros duplicados com datas de vacinação iguais ou muito próximas (com até uma semana de diferença entre as datas) foram descartados, o que permitiu identificar um máximo de quatro doses da vacina pneumocócica conjugada por crianças, com um intervalo de pelo menos um mês entre as doses.

A dose de reforço da vacina pneumocócica deve ser administrada entre 12 e 15 meses de idade de acordo com as regras do PNI chileno. O RNI foi disponibilizado

para o estudo com dados até o final de 2013, quando uma criança nascida em dezembro de 2011 já estaria com 2 anos. Apesar disso, como o seguimento das crianças nesse estudo aconteceu dos 2 meses até os 26 meses, ou seja, por 2 anos, alguns episódios de vacinação ocorridos em 2014 para crianças nascidas em novembro e dezembro de 2011 podem não ter sido registrados. Se de fato ocorreram, existe maior probabilidade de que esses episódios representassem doses de reforço e não do esquema básico.

c. Base de dados de hospitalização (2011 a setembro de 2014)

A base nacional de hospitalizações cobria, no período do estudo, 100% dos hospitais públicos e acima de 90% das clínicas e hospitais privados do Chile, conforme informado pelo Ministério da Saúde. Todos os registros que tinham códigos CID-10 para doenças respiratórias (Capítulo X - J00-J99) listadas no campo de diagnóstico principal foram disponibilizados para a análise.

A extração da base de dados de hospitalização ocorreu em dois momentos. Para os dados de 2011 e 2012, a extração foi realizada em novembro de 2013. Para os dados de 2013 e janeiro e fevereiro de 2014, a extração foi realizadas em setembro de 2014.

A base nacional de hospitalizações continha variáveis de identificação do indivíduo e de identificação do hospital ou clínica, além das seguintes variáveis: diagnósticos principal e secundário de alta, desfecho (óbito, cura ou transferência), data de entrada e de saída.

O diagnóstico secundário é um campo com grau de preenchimento baixo, próximo a 12% para a faixa etária estudada. Quando preenchido, contém principalmente códigos relativos a falências orgânicas ou a causas externas. Por exemplo, no diagnóstico principal poderia estar listado um código relativo a um traumatismo craniano e na diagnóstico secundário estaria listado um código relativo ao evento causador do traumatismo, como uma queda. Por causa do baixo preenchimento e por não representar o motivo que levou à internação, o diagnóstico secundário não foi incluído nesse estudo.

Assim como costuma acontecer com bases de dados de vigilância, particularmente naquelas com elevado número de registros, havia registros de hospitalização que estavam duplicados. Essas duplicidades podem ter sido geradas em diversas situações. Por exemplo, um registro duplicado pode ter sido gerado quando o paciente foi transferido entre unidades dentro do hospital (por exemplo, um registro é preenchido da sala de emergência e outro da unidade de terapia intensiva) ou entre hospitais. Semelhantemente ao que foi feito na base de dados RNI, nessa base as duplicidades também foram removidas em um procedimento de três etapas. Inicialmente foi realizado pareamento de registros por meio da variável RUT. Em seguida, considerou-se que os registros consecutivos de um mesmo paciente com um intervalo de 14 dias entre a alta e a reentrada pertenciam ao mesmo episódio de doença.^{9, 10} Depois, os registros considerados do mesmo episódio de doença foram unidos em um só, que manteve a data de entrada do mais antigo. Entretanto, todos os códigos CID-10 listados nos campos de diagnóstico principal de cada um dos registros considerados do mesmo episódio de doença foram mantidos para a análise. Isso foi feito pois em um registro podia estar um código de asma e no registro seguinte do mesmo episódio de doença podia estar um código de pneumonia, por exemplo.

d. Base de dados de mortalidade (2011 a setembro de 2014)

Na base nacional de mortalidade, todos os registros foram disponibilizados para a análise, independentemente da causa de óbito.

Havia duas variáveis de causa de morte: uma principal que estava disponível para todos os registros informando o código CID-10 da causa básica de óbito, e uma outra secundária, de preenchimento raro (<2%) e que na maioria das vezes continha códigos CID-10 referentes a causas externas de morte. Essa variável não foi utilizada na análise. A variável data do óbito também estava disponível.

A extração da base de dados de mortalidade ocorreu em dois momentos. Para os dados de 2011 e 2012, a extração foi realizada em novembro de 2013. Para os dados de 2013 e janeiro e fevereiro de 2014, a extração foi realizadas em setembro de 2014. Após a extração da base de dados de mortalidade, o pessoal técnico do Deis

alertou a equipe de estudo que havia uma possibilidade de haver uma subnotificação de óbitos ocorridos no final de 2013 ou início de 2014. Essa possibilidade afetaria as crianças nascidas exclusivamente nos últimos meses de 2011 e que portanto não tinham completado o seguimento de 2 anos até o final de 2013 ou até janeiro e fevereiro de 2014. O motivo dessa subnotificação era o atraso nas últimas remessa dos dados de alguns municípios para o nível central do sistema de notificação no Deis. A quantidade de municípios com dados atrasados não foi contabilizada pelo Deis, embora esse número tenha sido referido como pequeno. Além disso, os municípios com dados atrasados foram referidos como sendo apenas os de pequeno porte, com maior dificuldade de acesso. É importante salientar que a última extração de dados do Deis para a análise desse estudo ocorreu em setembro de 2014, justamente para evitar que atrasos em remessas ou no processamento dos dados pudessem interferir com os resultados. Em uma tentativa de contornar esse potencial viés de informação, foram realizados modelos de regressão em que casos e controles tiveram seguimentos mais curtos para as definições de caso de número 3 e 4, tal como detalhado a seguir.

4.4 Determinação da exposição à vacinação

No Chile, todas as vacinas do PNI são administradas gratuitamente nas unidades básicas de saúde. Quando a PCV10 foi introduzida pela primeira vez em janeiro de 2011, o calendário de vacinação recomendava que as doses do esquema básico fossem administradas aos 2, 4, 6 meses de idade com uma dose de reforço aos 12 meses (esquema 3 + 1) e sem o chamado “catch-up” de vacinação para crianças mais velhas.

Em 2012, o cronograma foi alterado para duas doses aos 2 e 4 meses de idade com uma dose de reforço aos 12 meses (esquema 2 + 1). No entanto, essa mudança

não afetou o presente estudo, pois somente as crianças nascidas a partir de 2012 foram submetidas ao novo esquema reduzido, e elas não foram incluídas no estudo.

Assim como ocorre usualmente com a introdução de novas vacinas no calendário infantil chileno, o PNI esperava alta cobertura para a PCV10 na população alvo, logo após a sua introdução no calendário de rotina no início de 2011. Como consequência dessa elevada cobertura, não era de se esperar que entre os nascidos em 2011 houvesse muitas crianças não vacinadas. Além disso, as poucas crianças não vacinadas poderiam ter características sociais e/ou clínicas bastante diferentes das vacinadas, o que enviesaria a seleção. Por essa razão, ao desenhar o estudo, procuramos incluir as crianças não vacinadas da coorte de nascidos vivos de 2010 para agir como um grupo de comparação externo para as crianças da coorte de nascidos vivos de 2011, sendo que a maioria delas era vacinada. Crianças vacinadas nascidas no final de 2010 também foram incluídas na análise, assim como as crianças não vacinadas nascidas em 2011, que representavam uma pequena minoria do total das não vacinadas.

A determinação da exposição à vacinação foi obtida a partir da base de dados do RNI. Para as crianças definidas como casos, foram consideradas vacinadas aquelas que tinham recebido, na idade em que tiveram o desfecho estudado, ao menos uma dose de PCV10. Para as crianças definidas como controles, foram consideradas vacinadas aquelas que tinham recebido, na mesma idade em que o seus casos pareados tiveram o desfecho estudado, ao menos uma dose de PCV10.

Como mencionado acima, é possível que a primeira dose de vacinação não tenha sido registrada para algumas crianças nascidas no final de 2010 e que atingiram 2 meses de idade logo no início de 2011, época em que a base de dados RNI estava iniciando a sua implementação. Apesar disso, essas crianças devem ter recebido essa primeira dose, assim como todas as doses subsequentes. Não há razão para crer que as doses subsequentes dessas crianças não tenham sido registradas no RNI.

Além disso, ainda há algumas outras crianças nascidas em 2010 que também podem ter sido vacinadas, mas não foram registradas como tal. A vacina pneumocócica conjugada 7 valente (PCV7) tinha sido registrada para uso no Chile desde 2009, mas seu uso estava praticamente restrito ao setor privado que, de acordo

com informações obtidas no Ministério da Saúde, usualmente contribui com cerca de 5% de todas as doses de vacina infantil. Além disso, houve vacinação de crianças consideradas em risco aumentado para desenvolverem pneumonia em 2009 e 2010 com a PVC7. Essas crianças são as nascidas antes de 32 semanas de idade gestacional, com peso até 1,5 kg ou com displasia pulmonar. Como o RNI começou a registrar a vacinação PCV10 em 2011, o estudo não teve meios de discriminar o passado vacinal dessa crianças. Novamente, não há razão para crer que doses subsequentes não tenham sido registradas no RNI.

Apesar dessas possibilidades, não devem ser muitas as crianças cujo *status* vacinal tenha sido classificado erradamente e, pelos motivos acima expostos, a maior probabilidade é de que crianças vacinadas não foram registradas como tal, e não o contrário. Como exposto, muitas das crianças que receberam suas doses iniciais não registradas em 2010 continuaram a receber doses subsequentes em 2011, ocasião em que foram registradas no RNI.

4.5 Definição de casos e controles

O estudo foi desenhado como um caso-controle pareado aninhado nas coortes de crianças vacinadas (composta principalmente de crianças nascidas em 2011) e não vacinadas (composta principalmente de crianças nascidas em 2010). Vacinados e não vacinados entraram nas coortes somente ao completar 60 dias de idade, o que correspondente à data prevista para a primeira dose da PCV10 no esquema de vacinação de rotina. As crianças foram censuradas das coortes após a conclusão de dois anos de seguimento, ou seja, aos 26 meses de idade, ou antes disso em caso de morte ou de qualquer outro dos desfechos incluídos nas quatro definições de caso que foram usadas.

Crianças que faleceram antes de completar 60 dias de idade ou que tinham sido indevidamente registradas como tendo sido vacinadas antes do nascimento (158

crianças), ou hospitalizadas antes do nascimento (42 crianças), não fizeram parte das coortes de seguimento e, portanto, não fizeram parte do estudo. O escasso número desses equívocos serve para salientar a qualidade do banco.

Foram usadas as seguintes definições de caso:

- a) Hospitalizações ou óbitos por pneumonia: registros que tivessem os códigos CID-10 J12 a J18 listados como diagnóstico principal de alta hospitalar ou diagnóstico de causa básica de morte. Somente um evento pneumonia foi considerado por criança. Se a criança teve várias internações por pneumonia, apenas a primeira foi considerada;
- b) Hospitalizações ou óbitos por pneumonia bacteriana ou por pneumonia de etiologia não especificada: registros que tivessem os códigos CID-10 J13 a J18 listados como diagnóstico principal de alta hospitalar ou diagnóstico de causa básica de morte. Somente um evento pneumonia foi considerado por criança. Se a criança teve várias internações por pneumonia, apenas a primeira foi considerada;
- c) Óbitos por pneumonia bacteriana ou por pneumonia de etiologia não especificada: registros que tivessem os códigos CID-10 J13 a J18 listados como a causa básica de morte;
- d) Todos os óbitos.

Os códigos J12 a J18 representam as seguintes enfermidades: J12 – Pneumonia viral; J13 - Pneumonia por *Streptococcus pneumoniae*; J14 - Pneumonia por *Haemophilus influenzae*; J15 - Pneumonia por outras bactérias especificadas; J16 - Pneumonia por outros organismos infecciosos, não classificados em outra parte; J17 - Pneumonia em doenças classificadas em outra parte, e J18 – Pneumonia por organismo não especificado.

A definição de caso número 2 foi usada com a intenção de que separasse melhor os casos de pneumonia bacteriana ou supostamente bacteriana dos demais casos de origem viral, já que somente incluía as crianças cujos registros tinham sido codificados como pneumonia causada por bactérias ou por organismos não

especificados (J13-J18), excluindo a pneumonia reconhecida como viral (J12). É importante ressaltar que o código CID-10 J12 que denota pneumonia viral é comumente usado no Chile, diferentemente do que ocorre no Brasil, por exemplo. Uma possível justificativa para isso é a de que, nas salas de emergência e enfermarias no país, é uma prática comum realizar a coleta de *swabs* de nasofaringe para diagnóstico de etiologia viral em crianças e adultos com infecções respiratórias agudas de vias aéreas superiores e inferiores, por meio de testes de “polymerase chain reaction” (PCR).⁷⁸ Assim, pode-se supor que, ao menos para uma parte das crianças, a escolha do código J12 para representar o diagnóstico principal das altas hospitalares deva ser baseada em resultados de testes de PCR, em vez de ser derivada de características clínicas.

Para cada uma das quatro definições de caso, todos os casos foram selecionados e quatro controles foram selecionados aleatoriamente por caso, pareados por tempo de análise (“matched on analysis time”). O comando "sttocc" do software Stata foi usado nessa etapa.⁹⁴ Tendo em vista o fato de que todas as crianças entraram nas coortes aos 60 dias de idade, nesse estudo o tempo de análise é equivalente à idade. Isso significa que os controles estavam vivos e, para as definições de caso números 1 e 2, não tinham sido hospitalizado com pneumonia, na mesma idade em que seus casos pareados tiveram seus desfechos estudados.

Cada criança só teve a oportunidade de participar uma vez em cada uma das seleções. Em outras palavras, uma criança selecionada como controle de um caso, por exemplo, não teve a oportunidade de ser selecionada como controle de outro caso.

Na análise de regressão, aquelas com um registro de óbito antes de completar 60 dias de idade e que tinham sido indevidamente registrada como tendo sido vacinadas antes do nascimento (158 crianças) ou hospitalizadas antes do nascimento (42 crianças) foram excluídas.

4.6 *Análise estatística*

A regressão logística condicional foi utilizada para obter as razões de chance (“odds ratios” - OR) de hospitalizações por pneumonia e óbitos, de acordo com as definições de casos utilizadas, em crianças vacinadas em comparação com as não vacinadas, tendo em conta a estrutura pareada de casos e controles.^{95, 96}

As variáveis explanatórias secundárias obtidas do banco de dados de nascidos vivos foram as seguintes: sexo, bairro em que ocorreu o nascimento estar localizado em zona urbana/rural, educação materna e idade gestacional. Como houve evidências de colinearidade entre as escolaridade paterna e materna e entre peso ao nascer e idade gestacional, as variáveis educação paterna e peso de nascimento não foram incluídas nos modelos finais.

As variáveis explanatórias secundárias foram removidas retrospectivamente dos modelos, uma por uma, a partir das mais fracamente associadas, com base no seu efeito de confundimento e a sua contribuição para o modelo. Variáveis cujo afastamento do modelo provocava mudanças substanciais na OR (acima de 10% de variação) foram mantidas, assim como as variáveis cujo afastamento incorria em testes estatisticamente significativos ($p < 0,05$) de razão de verossimilhança.

Também foram testadas possíveis interações entre a variável explanatória principal e as secundárias. A constatação da interação por meio de testes de razão de verossimilhança ($p < 0,05$) implicaria na permanência dos fatores modificadores de efeito nos modelos de regressão e na apresentação dos resultados de maneira estratificada.

A efetividade da vacina foi calculada como $(1 - OR) \times 100$. Os intervalos de confiança 95% foram calculados de forma semelhante.

Todas as crianças registradas no banco de dados de nascidos vivos foram apresentadas na análise descritiva. No entanto, na análise de regressão, somente estão apresentadas aquelas que efetivamente fizeram parte das coortes de seguimento e que foram selecionadas como casos ou controles, para cada uma das definições de caso.

Como uma maneira de tentar contornar o potencial viés de informação resultante do fato de que alguns óbitos ocorridos no final de 2013 ou início de 2014 podem estar subnotificados na base de dados de mortalidade usada no estudo, quando se analisaram as definições de caso números 3 e 4 ou seja, as que lidavam exclusivamente com óbitos, foram utilizados modelos com dois períodos de seguimento: 1) seguimento usual de 24 meses e 2) seguimento mais curto de 18 meses. Esse seguimento mais curto supostamente evitaria o potencial viés de informação consequente a essa subnotificação.

Todas as análises foram feitas usando o software Stata 13 (Statacorp, College Station, Texas, EUA).

4.7 Aspectos éticos

O Comitê de Ética do Servicio de Salud Metropolitano Norte - Ministerio de Salud de Chile (CEI-SSMN 24/06/2013) aprovou esse estudo. O estudo obteve dispensa do termo de consentimento informado uma vez que utilizou dados retrospectivos das bases de vigilância. Foram solicitados dados com informação nominal devido à necessidade de realização de pareamento de registros entre as bases de dados utilizadas. Entretanto, após os procedimentos de pareamento, os dados foram anonimizados antes da análise estatística.

O estudo foi financiado pelo Sabin Vaccine Institute sediado em Washington-DC/EUA, uma organização sem fins lucrativos que promove avanços no desenvolvimento de vacinas.

5 Resultados

5.1 Descrição dos dados das bases de nascidos vivos e de vacinação

A figura 1 mostra o fluxograma da seleção dos casos e controles a partir das coortes de nascidos vivos de 2010 e 2011, para cada uma das definições de caso usadas no estudo.

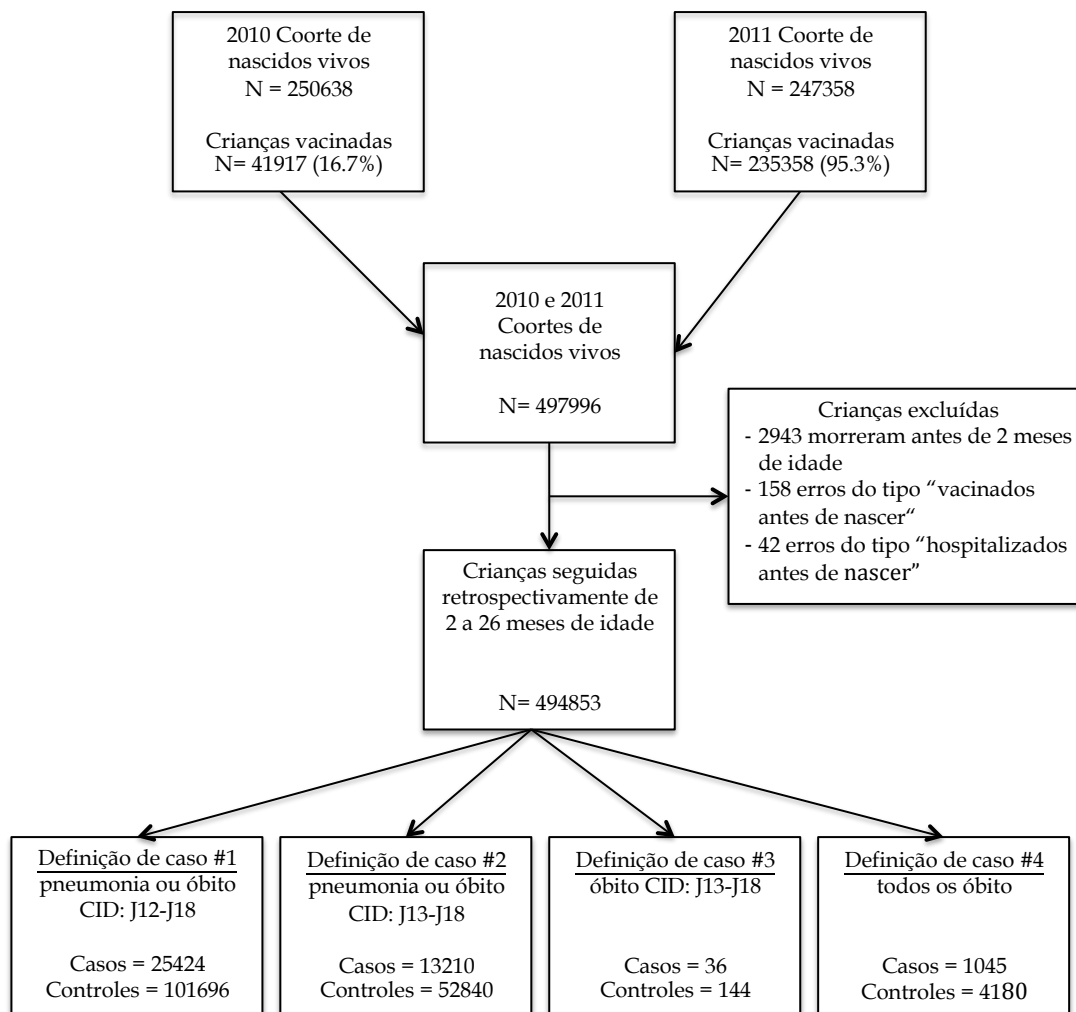


Figura 1 - Fluxograma da seleção de casos e controles a partir das coortes de nascidos vivos de 2010 e 2011.

No total, 787344 doses de vacinas pneumocócicas foram administradas a um total de 281892 crianças nascidas em 2010 ou 2011, com uma média de 2,8 doses por crianças, para crianças que receberam pelo menos uma dose. É importante ressaltar que, no momento da extração da base de dados, todas as crianças tinham idade suficiente para terem recebido todas as quatro doses da vacina, conforme recomendado pelo programa de imunização.

A Tabela 2 mostra que a grande maioria das doses de vacina administradas foram PCV-10. Os outros tipos de vacinas foram administradas exclusivamente em centros de saúde e clínicas privadas, já que não estavam disponíveis no sistema público.

Tabela 2 - Tipos de vacinas pneumocócicas administradas a crianças nascidas em 2010 ou 2011.

Tipo de vacina administrada	N (%)
7-valente	94 (0,01)
10-valente	769761 (97,77)
13-valente	16542 (2,1)
23-valente	947 (0,12)
Total	787344 (100,0)

O Gráfico 1 de tipo *box-plot* mostra a idade medida em dias em que as crianças receberam cada uma das 4 doses do esquema de vacinação, excluindo as 158 crianças que tinham erros de registro com “idades negativas” à vacinação. Independentemente do número total de doses recebidas por cada criança, a idade mediana no momento da vacinação foi de 71 dias (IIQ 63-132 dias) para a primeira dose, 134 dias (IIR 125-184 dias) para a segunda dose, 270 dias (IIR 190-377 dias) para a terceira dose e 375 dias (IIR 368-394 dias) para a quarta dose. A maioria das crianças recebeu as doses de vacina em idades próximas às recomendadas (60 dias, 120 dias, 180 dias e 365 dias). Entretanto, houve um número menor de crianças que receberam as doses em idades bem distantes das recomendadas. Pelo menos para algumas dessas crianças e, é claro, para as 158 com "idades negativas" à vacinação, é provável que as

datas de vacinação ou até mesmo as datas de nascimento estivessem erradas, mas que elas tenham realmente sido vacinadas nas idades corretas.

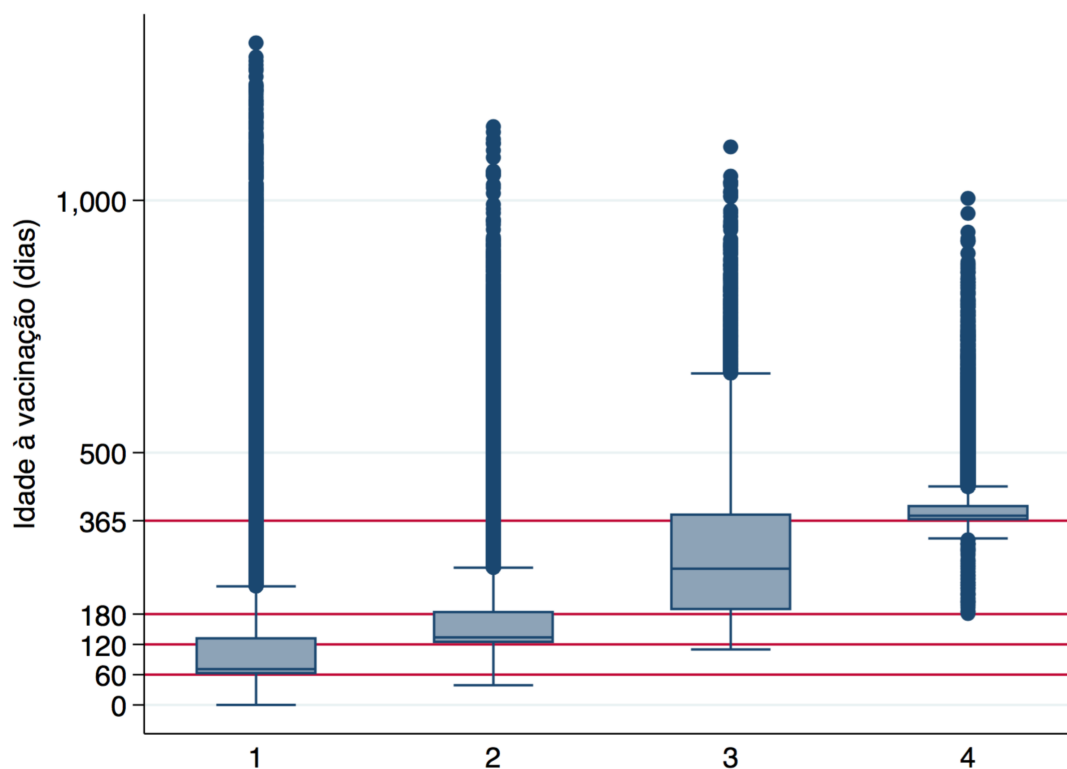


Gráfico 1- Idade à vacinação PCV10 para cada uma das doses do esquema do PNI, para crianças nascidas em 2010 ou 2011.

5.2 Pareamento de registros entre as bases de dados

Do total de 250638 crianças nascidas em 2010, 41917 (16,7%) tiveram seus registros do banco de nascidos vivos pareados a registros do banco RNI, o que significa que elas receberam pelo menos uma dose da vacina pneumocócica. As crianças vacinadas nasceram de setembro/2010 em diante, tendo portanto dois meses de idade a partir de janeiro/2011. Do total de 247358 crianças nascidas em 2011, 235358 (95,3%) tiveram seus registros pareados a registros do banco RNI.

Houve um total de 4147 registros de crianças, nascidas em 2010 ou 2011 de acordo com informações contidas no RNI, para as quais não foi possível encontrar o registro correspondente no banco de nascidos vivos. Pelo menos alguns desses registros não pareados devem representar apenas doses extras recebidas por crianças que de fato estavam no banco dos nascidos vivos, mas para as quais os dados do RUT tenham sido anotados de forma errada impedindo o pareamento. Uma outra possibilidade é que a data de nascimento tenha sido anotada de forma errada. Esses 4147 registros não participaram do resto da análise.

5.3 *Descrição dos dados de hospitalização*

De janeiro de 2010 a fevereiro de 2014, houve um total de 55939 crianças, nascidas em 2010/2011, registradas no banco de dados de hospitalização como tendo sido hospitalizadas pelo menos uma vez devido a quaisquer doenças respiratórias (CID-10 com códigos do capítulo X de doenças respiratórias) até completarem 26 meses de idade. Essas crianças tiveram um total de 69086 hospitalizações. Do total de crianças, 80% tinham apenas uma hospitalização, mas para uma delas o número de internações foi 16. O número médio de internações por criança que haviam sido hospitalizadas pelo menos uma vez foi de 1,3 (DP 0,7). Das 55939 crianças, 57% eram do sexo masculino e 43% eram do sexo feminino.

A Tabela 3 mostra que quase metade de todas as internações por doença respiratória das crianças entre 2 meses e 26 meses de idade foram devidas à pneumonia (J12-J18), e que os números das hospitalizações por pneumonia viral (J12) foram um pouco maiores do que os por pneumonia bacteriana ou não especificada (J13-J18). Entre os registros com códigos J13 a J18, apenas 56 foram registados com o código J13, que se refere à pneumonia pneumocócica, e mais de 83% foram registados com código J18, que se refere à pneumonia não especificada.

Tabela 3 - Códigos CID-10 utilizados como diagnóstico principal de internação para crianças de 2 meses a 26 meses de idade.

Códigos CID-10 utilizados como diagnóstico principal	N	%
J12 – Pneumonia viral	14895	25,5
J13-J18 – Pneumonia devido a bactérias ou outros organismos infecciosos ou não especificados	14017	24,0
J20 – Bronquite aguda	10702	18,3
Outros códigos respiratórios	7860	13,4
J21 – Bronquiolite aguda	5529	9,5
J00-J06 – Infecções respiratórias agudas do trato superior	4765	8,2
J09-J11 – Influenza devido a influenza vírus identificado ou não identificado	641	1,1
Total	58409	100,0

O Gráfico 2 mostra que a maioria das internações por causas respiratórias que não por pneumonias ocorreram nos primeiros seis meses de vida. Já as hospitalizações por pneumonia ocorreram de forma pouco mais dispersa ao longo do período de seguimento das crianças, mas ainda assim a maioria delas ocorreu no primeiro ano de vida. Nessa figura só foram consideradas as crianças nascidas no período de janeiro a setembro de 2010, pré-introdução da vacina PCV10 na rotina do PNI.

Tal como visto com as outras bases de dados, nessa também houve erros de digitação, evidenciados por 42 crianças que tinham idades “negativas” no momento da sua hospitalização. Essas crianças foram excluídas do restante da análise e desse gráfico.

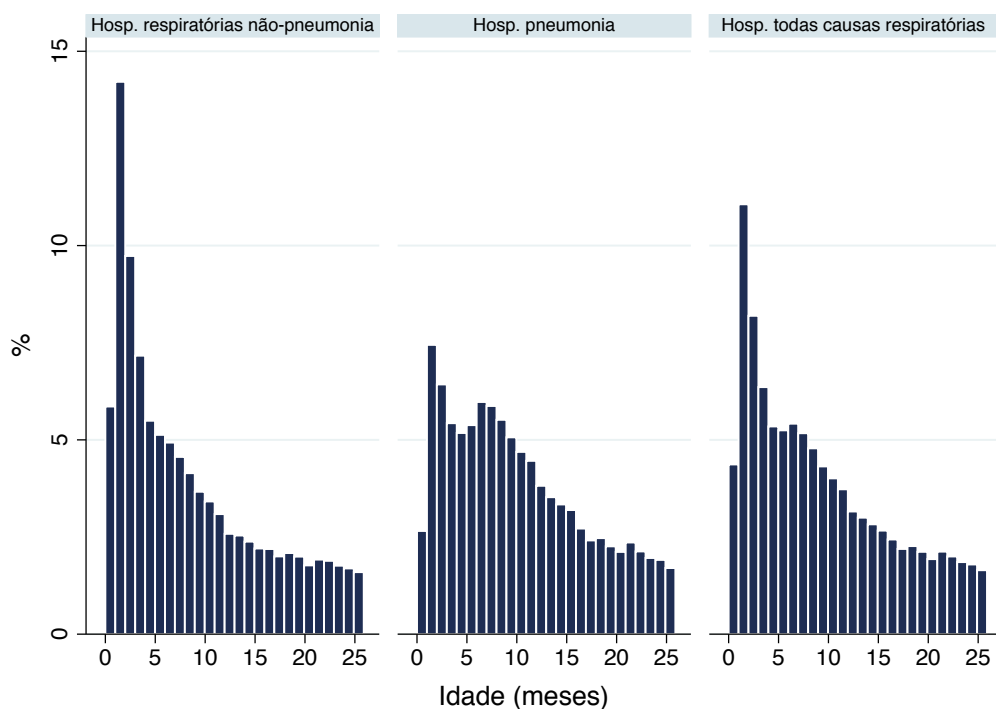


Gráfico 2 - Idade à hospitalização para crianças nascidas entre janeiro e setembro de 2010, por diagnóstico de alta.

5.4 Descrição dos dados de mortalidade

Das 497996 crianças da base de dados de nascidos vivos, 3991 (0,8%) morreram antes de completar 2 anos de idade. Dessas 3991 crianças, 2943 (73,7%) morreram antes de completar 2 meses de idade. Além dessas, 1048 crianças morreram com idades compreendidas entre 2 meses a 26 meses de idade, ou seja, durante o seguimento do estudo. Entre esses óbitos, apenas 50 foram devidos a doenças codificadas com CID-10 J12 a J18, 14 (28%) das quais foram codificadas como pneumonia viral (J12) e nenhuma como pneumonia por pneumococo (J13). Todos os 36 óbitos por pneumonia devido a bactérias ou a organismos não especificados (J13-J18) ocorreram antes dos 18 meses de idade.

A Tabela 4 mostra que para as crianças que morreram entre 2 meses e 26 meses de idade, as causas listadas sob códigos do Capítulo XVII (malformações

congenitas, deformidades e anomalias cromossômicas) foram as mais frequentes (408, 39,3%), seguidas das causas listadas sob o Capítulo XVIII (causas mal definidas) (139, 13,4%). É possível que pelo menos alguns desses óbitos por causas mal definidas tenham sido causados por pneumonias.

Tabela 4 - Códigos CID-10 utilizados como causa subjacente de óbito para crianças de 2 meses a 26 meses de idade.

Códigos CID-10 utilizados como causa de óbito	N	%
Capítulo XVII - Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	408	39,3
Capítulo XVIII - Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	139	13,4
Capítulo XIX - Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas	123	11,8
Capítulo X - Doenças do aparelho respiratório	83	8
Capítulo VI - Doenças do sistema nervoso	61	5,9
Capítulo XVI - Algumas afecções originadas no período perinatal	58	5,6
Capítulo III - Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários	42	4
Capítulo I - Algumas doenças infecciosas e parasitárias	25	2,4
Capítulo II - Neoplasias	25	2,4
Outros	75	7,2
Total	1039	100

O Gráfico 3 mostra que a maioria dos óbitos por causas respiratórias não pneumonia ocorreu muito cedo no primeiro mês de vida. Os óbitos por pneumonia aconteceram de forma mais espalhada ao longo do seguimento, mas a maior parte dos óbitos por pneumonia e não pneumonia ocorreram nos primeiros seis meses de vida.

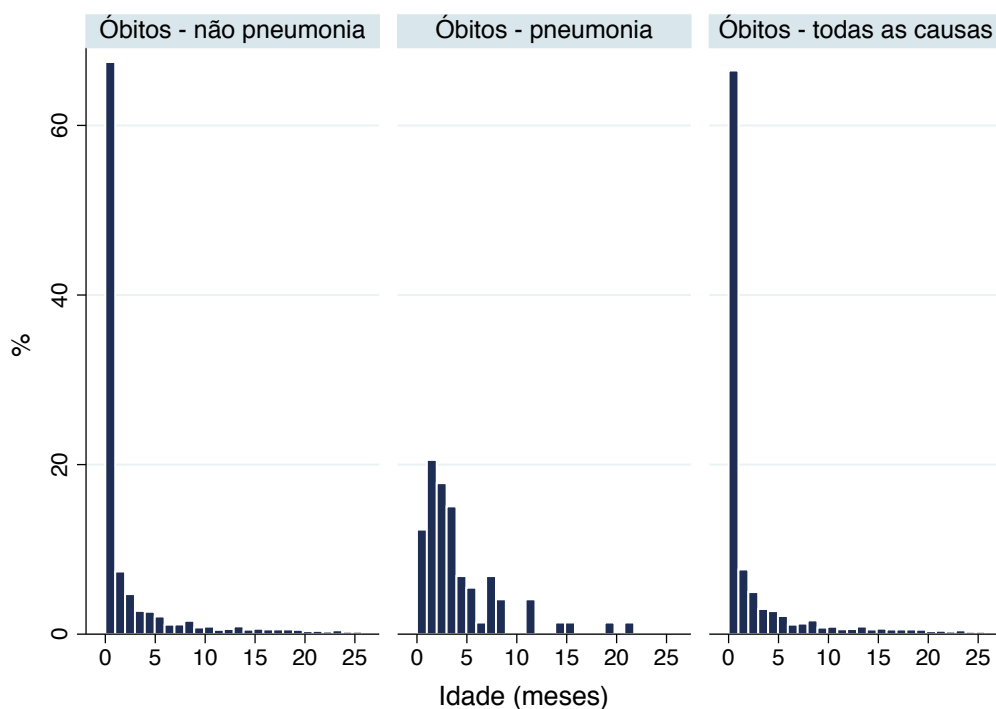


Gráfico 3 - Idade à hospitalização para crianças nascidas entre janeiro e setembro de 2010, por causa de óbito.

5.5 *Efetividade da vacinação*

A Tabela 5 mostra o número de crianças vacinadas e não vacinadas entre os casos e controles de diferentes definições de caso, bem como as razões de chance não ajustadas e ajustadas estimadas a partir da análise de regressão simples e múltipla, respectivamente. A efetividade ajustada da vacina foi de 11,2% ($p < 0,001$) para o desfecho de hospitalizações e óbitos por pneumonia (CID-10 J12-J18). A efetividade ajustada da vacina foi de 20,7% ($p < 0,001$) para o desfecho de hospitalizações e óbitos por pneumonia bacteriana ou não especificada (CID-10 J13-J18). Como esperado, foi estimada uma efetividade maior quando se usou uma definição de caso mais específica. A efetividade ajustada da vacina para óbitos por pneumonia bacteriana ou não especificada foi de 71,5% ($p = 0,048$), e para óbitos por todas as causas foi de 34,8% ($p < 0,001$).

Para todas as definições de caso, a efetividade da vacina estimada de maneira não ajustada foi um pouco maior do que a ajustada, mas esse incremento não foi igual ou maior a 10% em nenhuma delas. Individual ou coletivamente, as variáveis explanatórias secundárias não confundiram fortemente o efeito da vacina. Apesar disso, as variáveis foram mantidas pelas suas contribuições individuais para os ajustes dos modelos de regressão múltipla, tais como avaliadas pelo teste da razão de verossimilhança.

Tabela 5 - Distribuição de vacinados e não vacinados entre casos e controles e estimativa ajustada e não ajustada de efetividade vacinal, para diferentes definições de caso. Período de seguimento de casos e controles dos 2 meses aos 26 meses de idade.

Definições de caso	Número de casos		Número de controles		Efetividade Não ajustada	Efetividade Ajustada
	Vacinados	Não vacinados	Vacinados	Não vacinados	% (IC95%) p-valor	% (95%IC)* p-valor
1. Hospitalizações e óbitos por pneumonia. CID-10 J12-J18	11302	14122	48352	53344	12,1 (9,5-14,5) <0,001	11,2 (8,5-13,6) <0,001
2. Hospitalizações e óbitos por pneumonia bacteriana ou não especificada. CID-10 J13-J18	5203	8007	23659	29181	21,2 (18-24,4) <0,001	20,7 (17,3-23,8) <0,001
3. Óbitos por pneumonia bacteriana ou não especificada. CID-10 J13-J18	5	31	43	101	72,1 (7,2-92,7) 0,017	71,5 (9,0-91,8) 0,048
4. Óbitos por todas as causas.	344	701	1820	2360	37,5 (27,7-46,1) <0,001	34,8 (23,7-44,3) <0,001

* Os modelos 1 e 2 foram ajustados pelas variáveis sexo, bairro de nascimento localizado em zona urbana ou rural, educação materna e idade gestacional. Os modelos 3 e 4 foram ajustados pelas variáveis educação materna e idade gestacional.

Para as definições de caso números 3 e 4, a efetividade da vacina foi testada com um período de seguimento mais curto, de somente 18 meses, ou seja, dos 2 aos

20 meses de idade. Para o modelo 3 de óbitos por pneumonia (CID-10 J13-J18), os resultados do modelo curto foram idênticos aos do modelo longo, já que não aconteceram quaisquer desses óbitos entre 20 meses e 26 meses de idade. Já para o modelo 4, de óbitos por todas as causas, os resultados do modelo ajustado foram praticamente idênticos aos obtidos em modelos com 24 meses de seguimento, mostrando uma efetividade de 35,5% (IC95% 23,8-45,3).

5.6 Efeito das variáveis explanatórias secundárias

As razões de chance das variáveis explanatórias secundárias que permaneceram nos modelos de regressão de cada uma das quatro definições de caso estão mostradas na tabela 6. A chance de uma criança ter sido hospitalizada ao menos uma vez por pneumonia ou de ter falecido por pneumonia ou por qualquer causa de óbito variou grandemente de acordo com o nível de educação materna. Quanto maior o nível de educação, mais a criança estava protegida. O incremento da idade gestacional também teve papel protetor na ocorrência desses eventos.

O sexo da criança e a localização do bairro de residência da família em zona urbana ou rural só tiveram influência constatada nos modelos 1 e 2, mas não nos modelos 3 e 4 em que somente óbitos foram avaliados. A chance de uma criança ter sido hospitalizada ao menos uma vez por pneumonia ou de ter falecido por pneumonia foi cerca de 25% maior para meninos em relação às meninas. Para a localização do bairro de residência da família, a razão de chance diferiu na dependência da inclusão do código CID-10 J12 – pneumonia viral – no modelo. Quando o código J12 foi incluído (modelo 1), a chance de desenvolver os desfechos foi 6% maior para localização do bairro em zona urbana em relação à zona rural. Quando o código J12 foi excluído (modelo 2), a chance de desenvolver os desfechos foi 20% menor para localização do bairro em zona urbana em relação à zona rural.

Tabela 6 - Efeito das variáveis explanatórias secundárias incluídas nos modelos de regressão múltipla usados para as diferentes definições de caso. Período de seguimento de casos e controles dos 2 meses aos 26 meses de idade.

Definições de caso	Razão de chance ajustada (IC95%)			
	Educação materna	Idade gestacional	Sexo	Zona urbana/rural
1. Hospitalizações e óbitos por pneumonia. CID-10 J12-J18	Superior – 1 Médio – 1,99 (1,92-2,06) Básico – 3,01 (2,87-3,15) Nenhum – 3,47 (2,42-4,96)	0,88 (0,87-0,89)	Fem – 1 Masc – 1,25 (1,22-1,29)	Rural – 1 Urbana– 1,06 (1,01-1,11)
2. Hospitalizações e óbitos por pneumonia bacteriana ou não especificada. CID-10 J13-J18	Superior – 1 Médio – 1,85 (1,76-1,96) Básico – 2,78 (2,6-2,96) Nenhum – 3,09 (1,92-4,96)	0,89 (0,88-0,9)	Fem – 1 Masc – 1,22 (1,18-1,27)	Rural – 1 Urbana – 0,8 (0,75-0,85)
3. Óbitos por pneumonia bacteriana ou não especificada. CID-10 J13-J18	Superior – 1 Médio – 3,95 (0,97-16,07) Básico – 10,5 (2,08-52,95)	0,75 (0,63-0,9)	--	--
4. Óbitos por todas as causas	Superior – 1 Médio – 1,82 (1,51-2,21) Básico – 3,69 (2,91-4,68) Nenhum – 1,82 (0,3-10,6)	0,77 (0,74-0,79)	--	--

* Incremento semanal

6 *Discussão*

Nesse estudo de caso-controle aninhado de base populacional, usando uma série de bases de dados eletrônicos, mediu-se a efetividade da vacina PCV10 na morbidade e mortalidade de crianças chilenas durante os primeiros anos após a introdução da vacina. Um total de 497.996 crianças foram incluídas. A efetividade da PCV10 foi de 11,2% (IC 95%: 8,5-13,6), quando todas as internações e mortes por pneumonia foram utilizadas para definir casos. No entanto, a efetividade aumentou para 20,7% (IC 95% 17,3-23,8) quando os códigos utilizados para identificar pneumonia viral foram excluídos. Finalmente, as estimativas de efetividade da morte por pneumonia e a morte por todas as causas foram de 71,5% (95% IC 9,0-91,6) e 34,8% (IC 95% 23,7-44,4), respectivamente.

Por causa de diferenças metodológicas que compreendem não só o desenho de estudo mas o tipo e esquema de vacina, o tempo de seguimento e a definição de desfecho e de exposição, os resultados aqui apresentados não são exatamente comparáveis aos de outros estudos.^{12, 97, 98}. Os resultados apresentados para o desfecho combinado de hospitalizações e óbitos por pneumonia estão no espectro, embora mais para o limite inferior, dos resultados dos estudos de efetividade/impacto que usam de vigilância de rotina com códigos CID para definição de hospitalizações por pneumonia em crianças com até 5 anos de idade, e que podem portanto ser considerados mais semelhantes ao nosso. Os resultados variaram desde 12,7%, em um estudo no Brasil, e 13,2%, em um estudo no Canadá, até 52%, em um estudo na França, e 52,4%, em um estudo nos EUA.^{4-6, 9, 61, 85, 99-105}

Os estudos que utilizam dados de vigilância de rotina, como os aqui apresentados, dependem da precisão da codificação CID, ou seja, da medida em que esses códigos indicam de fato a presença da doença nos pacientes internados ou a causa subjacente de morte. A especificidade diagnóstica é particularmente relevante em lugares como o Chile, em que o uso do código J12 que denota pneumonia viral é motivado, pelo menos em parte, por resultados positivos de testes diagnósticos para detecção de etiologia viral em pacientes com infecções respiratórias.⁷⁸ Apesar disso,

há de se pensar que mesmo com a identificação de algum vírus respiratório, ainda assim pode haver co-infecção com o pneumococo, ou seja, pode haver casos de pneumonia pneumocócica mesmo entre as pneumonias codificadas com o CID-10 J12.⁷⁷ No Chile, 70% das pneumonias pneumocócicas que ocorreram no período pré-vacinação (2007 a 2010) no grupo etário estudado foram devidas a sorotipos incluídos na vacina PCV10.^{32, 106} Evidentemente, não se sabe qual a proporção de internações por pneumonia devidas ao pneumococo, embora se suponha que essa proporção tenha aumentado quando excluimos o código J12 da nossa definição de caso. Essa poderia ser a razão pela qual a efetividade vacinal aumentou quando se restringiu a gama de códigos de ICD-10 de pneumonia, de modo a não incluir o código J12. Outros estudos já haviam indicado que o aumento da especificidade das definições dos casos por meio da aplicação de algoritmos de diagnóstico mais rígidos e padronizados, incluindo o uso de achados radiológicos, por exemplo, aumentava as estimativas de efeito da vacina, aumentando o número de pneumonias realmente causadas por pneumococos.^{7, 107, 108} Além disso, o aumento nas estimativas de efeito parece ser mais marcado para casos graves, o que indica o crescente papel do pneumococo em doenças mais graves.¹⁰⁹

Dentro dessa perspectiva, não surpreende o fato das estimativas de efetividade vacinal terem sido bem maiores para o desfecho de morte por pneumonia do que para o desfecho de hospitalização por pneumonia, com um valor de 71,5%, embora com um amplo intervalo de confiança 95% variando de 9,0 a 91,8. Em um estudo peruano com dados nacionais publicado em 2016, a introdução da PCV-10 teve um impacto de 35% (IC95% 17,3-23,8) na redução de mortes por pneumonia (CID-10 J12-J18) em crianças menores de um ano, tal como medido por meio de análise de séries temporais.⁶¹ Já para o desfecho de morte por todas as causas, as estimativas mostraram efetividade vacinal de 34,8% (IC95% 23,7-44,3). Em um estudo na Nicarágua publicado em 2014, uma redução de 33% (IC95% 20-43) foi observada na redução de mortalidade infantil nos primeiros dois anos após a introdução da PCV13.⁵⁷ Essa redução de cerca de um terço das morte infantis por todas as causas é um resultado tão importante que tem sido usado para promover a incorporação da vacina em outros países da América Latina e Caribe.¹¹⁰ Assim como no estudo nicaraguense, é concebível que a vacinação PCV seja responsável por essa larga

redução na mortalidade de crianças chilenas quando se considera a importante carga de mortalidade da doença pneumocócica, representada não só pelos óbitos classificados como pneumonia, mas também por parte das meningites e sepses. Além disso, a doença pneumocócica pode não ser a causa subjacente que, por definição, iniciou a sequência de eventos que levaram ao óbito, mas participar como causa associada de uma série de outras patologias. Dessa forma, entre as mortes codificadas com várias causas subjacentes (como a morte por malformações congênitas, anormalidades cromossômicas ou causas mal definidas, que foram as mais frequentes na faixa etária estudada), pneumonia, sepse e meningite por pneumococos podem ter conduzido ou contribuído para o desfecho fatal.^{1,111}

Mas pode haver outra explicação sobre o fato de a efetividade da vacina ter sido alta contra morte por todas as causas e também contra a mortalidade por pneumonia. O banco de dados de mortalidade fornecido pelo Ministério da Saúde pode não ter incluído algumas mortes ocorridas nos últimos meses de 2013, de modo que algumas mortes podem não ter sido registradas nas crianças vacinadas, que como vimos nasceram preferencialmente em 2011. Por meio dos dados do período pré-vacinal, sabemos que a maioria das mortes na faixa etária do estudo ocorreu nos primeiros seis meses de vida, que foram adequadamente representadas na base de dados para crianças não vacinadas e não vacinadas. Portanto, não acreditamos que esse viés tenha tido uma grande influência nos nossos resultados. Para avaliar essa influência, fizemos uma análise de sensibilidade com modelos com períodos de seguimento mais curtos e obtivemos estimativas muito similares. Ainda assim, reconhecemos o fato de que a adição de apenas algumas mortes não declaradas aos indivíduos vacinados teria reduzido nossas estimativas, em particular para mortes por pneumonia, cujo número foi pequeno.

Nos modelos de regressão múltipla usados para as diferentes definições de caso, o intuito mais importante foi a avaliação da variável explanatória principal, a vacinação. As variáveis explanatórias secundárias que estavam presentes na base de dado de nascidos vivos foram inicialmente incluídas nos modelos a fim de minimizar possível confundimento e de conferir se interagem com a variável principal.⁹⁶ Ainda que a identificação de outros preditores independentes não tenha sido o enfoque da análise e que exija interpretação cautelosa, encontramos associações entre os

desfechos e as variáveis secundárias que merecem ser destacadas e que de um modo geral foram de encontro às evidências da literatura. Vários países encontraram uma associação positiva entre a escolaridade de uma mãe e a sobrevivência de sua criança.¹¹² Nossos resultados mostram que isso acontece mesmo no Chile, um país em que a disparidade social e de acesso aos serviços de saúde não é tão marcante como em outros países da América Latina ou em outras regiões do mundo.^{90, 113} Também já está bem estabelecido que nos primeiros meses de vida da criança as maiores causas de morte são decorrentes das consequências da prematuridade, e nossos resultados corroboram essa tese.¹¹⁴ O achado das hospitalizações e óbitos por pneumonia ocorrerem mais em meninos também concorda com as evidências da maior parte dos países, embora não de todos, pois em alguns a relativa vantagem biológica das meninas é prejudicada pelo menor acesso que elas possuem aos cuidados de saúde.¹¹⁵ Felizmente esse não parece ser o caso do Chile.

Já as diferenças encontradas na chance de apresentar os desfechos combinados de hospitalizações e óbitos por pneumonia entre crianças a depender do bairro em que ocorreu o nascimento estar localizado em zona urbana/rural são de difícil interpretação, pois os efeitos foram em direções opostas quando a o código J12 da pneumonia viral foi ou não incluído na lista dos desfechos. Somando-se a isso, não foi encontrada diferença significativa quando da avaliação isolada dos óbitos por pneumonia ou por todas as causas. Por serem crianças com poucos meses de idade, a suposição era de que na época em que ocorreram as hospitalizações ou o óbito ainda morariam no bairro de nascimento e que esse bairro de certa forma representasse as condições socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde da família da criança. A saúde das populações rurais e urbanas difere. Em alguns países, moradores de áreas rurais são considerados mais saudáveis, embora o benefício de viver em áreas rurais não seja estendido a todos os indivíduos independentemente de suas condições socioeconômicas e do nível educacional, sem contar a potencial desvantagem de acesso aos serviços de saúde da residência rural.^{116, 117} De toda maneira, os achados que associam as variáveis explanatórias secundárias com a chance de hospitalização e óbito das crianças chilenas vem de encontro às recomendações atuais de não se limitar os esforços de controle da morbimortalidade por pneumonia ao

gerenciamento de casos e à imunização, mas de considerar outras estratégias preventivas que possam ter um efeito mais amplo e sustentável.¹¹⁸

Em estudos sobre os efeitos das vacinas, as principais questões metodológicas, incluindo os principais vieses e fatores de confundimento, já tinham sido apontadas em um estudo de 1915, escrito por Greenwood e Yule, tendo sido retomadas mais recentemente em um artigo de Hanquet e coautores.^{71, 119} Os autores mencionam três condições para a validade da inferência pretendida por esses estudos: “(1) as pessoas devem ser iguais em todos os aspectos materiais relevantes, incluindo a suscetibilidade igual à doença; (2) a probabilidade de exposição à infecção deve ser idêntica nos grupos vacinados e não vacinados; e (3) a probabilidade de ser vacinado deve ser independente da probabilidade de desenvolver a doença.” Nesse estudo, foram tomados alguns cuidados metodológicos de modo a contemplar essas condições ou pelo menos a minimizar as suas consequências.

Em relação às duas primeiras condições, ou seja, na tentativa de garantir que os casos e controles do nosso estudo aninhado fossem semelhantes em relação a sexo, idade e condições de vida em geral, inclusive risco de infecção e doença, escolhemos a coorte nascida em 2010 como nosso grupo de comparação externo, porque acreditávamos que essa coorte seria muito semelhante, em todos os aspectos, à coorte nascida em 2011, inclusive em características como comportamento de busca e acesso aos cuidados de saúde. A maioria dos casos e controles não vacinados foi selecionada da coorte de 2010, enquanto a maioria dos casos e controles vacinados foi selecionada da coorte de 2011. Ambas as coortes tiveram altas coberturas da vacina de influenza sazonal, fornecida em campanhas anuais no país para crianças saudáveis.^{120, 121} Houve contudo uma diferença, pois havia ocorrido um forte terremoto na costa do Chile em 2010, com cerca de 500 vítimas fatais e que reduziu o número de leitos hospitalares disponíveis nas áreas afetadas. Como o Chile tem uma ampla e bem distribuída rede de hospitais públicos, os hospitais das áreas circundantes ao terremoto foram capazes de lidar com o aumento do fardo, contando com a ajuda de cooperação internacional. Foram montados hospitais temporários para receber as vítimas de causas externas principalmente, mas acredita-se que o número total de hospitalizações por pneumonia ou outras causas provavelmente não tenha sido afetado pela momentânea falta de leitos causada pelo terremoto.^{113, 122} Por

isso, tomamos a decisão *pre-hoc* de não excluir as áreas afetadas pelo terremoto de nossa análise.

A regressão múltipla com os dados secundários na base de nascidos vivos também serviu para controlar confundimentos provocados por eventuais diferenças entre casos e controles durante a análise. É importante mencionar que não estavam disponíveis variáveis que melhor representassem as condições socioeconômicas e de acesso a saúde das famílias das crianças estudadas, como nível de renda ou riqueza familiar. O uso das variáveis nível educacional materno e bairro rural/urbano foram usadas como substitutas para esse fim e, juntamente com as variáveis sexo e idade gestacional, contribuíram de fato para ajustar os modelos de regressão. Apesar disso, existe a possibilidade de haver confundimento residual.

Os participantes do estudo também deveriam ter a mesma possibilidade de serem atendidos pelos serviços de saúde, hospitalizados e registrados nas bases de dados. De fato, nos anos de seguimento não houve modificações importantes na estrutura do sistema de saúde e nem dos sistemas de informação de hospitalizações e mortalidade. Conforme acima mencionado, existia a possibilidade de que alguns óbitos ocorridos no final de 2013 ou início de 2014 pudessem estar subnotificados na base de dados de mortalidade por causa de atrasos de remessa, o que afetaria principalmente as crianças nascidas em 2011. Mas, tendo rodado a análise com um seguimento mais curto e tendo encontrado resultados quase idênticos, afastamos esse potencial viés de informação.

Já em relação à terceira condição de Greenwood e Yule, ou seja, na tentativa de garantir que a probabilidade de ser vacinado fosse independente da probabilidade de desenvolver a doença e evitar o viés de sobrevivência, optamos por utilizar uma análise de caso-controle aninhado ao invés de uma análise de coorte tradicional.⁸²⁻⁸⁴ Esse tipo de viés, que favorece o grupo de intervenção, teria acontecido se tivéssemos analisado nossos dados como uma coorte, porque os desfechos só poderiam ter ocorrido nas crianças vacinadas se tivessem sobrevivido, ou se não tivessem sido internadas por pneumonia até receberem sua primeira dose de vacinação. As crianças vacinadas teriam tido, então, uma vantagem tendenciosa de sobrevivência sobre os não vacinados. O desenho de caso-controle aninhado foi

capaz de evitar esse problema, porque os casos e controles foram finamente pareados por tempo de seguimento, o que não aconteceria se a coorte fosse, por exemplo, estratificada por uma variável tempo-dependente, como a idade classificada em largas faixas.⁸³ Ainda houve outro potencial viés na classificação do *status* vacinal, pelo fato de algumas crianças com motivos especiais terem sido vacinadas em 2010 mas não terem sido registradas como tal no banco do RNI, que estava iniciando sua operação nesse ano. Essa classificação errada provavelmente afetou menos de 10% da coorte de nascimentos de 2010 e tenderia a provocar uma subestimativa da medida da efetividade vacinal.⁷³

Esse estudo nacional pode ser realizado no Chile, apenas porque o país havia investido para ter uma forte vigilância, com sistemas de informação de saúde de qualidade. A disponibilidade de bases de dados com informação individual, que são facilmente pareadas pela presença comum de um número único identificador de cada indivíduo, deve ser encorajada em outros países. Também é importante salientar a presença da base de dados do RNI com informação individual sobre vacinação, que ainda não existe em muitos países de baixa e média renda, como no Brasil. Essa base possui múltiplos usos: fornece meios para a avaliações de efetividade das vacinas, como nesse estudo, e para avaliações de segurança; traz informações para apoiar intervenções de saúde pública que visam a aumentar a cobertura e diminuir o atraso na tomada das doses de vacina; traz informações sobre o *status* vacinal para informar as decisões dos clínicos, escolas e do sistema de saúde e, obviamente, contribuir para o gerenciamento e a responsabilização da vacina. Todas essas são informações inestimáveis no contexto da introdução de vacinas nos PNIs.¹²³

Na perspectiva do acompanhamento contínuo dos efeitos da vacinação PCV, outros estudos poderiam ser realizados. O país trocou o esquema vacinal 3+1 por 2+1 em 2012 e, por causa disso, um estudo semelhante ao atual poderia ser feito para demonstrar a equivalência, ou a não-inferioridade, do novo esquema em relação ao anterior. Esse estudo adicionaria muito ao conhecimento atual ainda limitado sobre o tema.⁹⁷ O país também iniciou mais recentemente um processo de troca gradual da vacina PCV10 pela PCV13, seguindo recomendação do *Comité Consultivo de Inmunizaciones da Sociedad Chilena de Infectología*, que se baseou na comparação dos números da doença invasiva pelo sorotipo 19A dos períodos pré e pós

vacinais.¹²⁴ Um estudo poderia ser feito para demonstrar a superioridade da nova formulação em relação à DPI provocada por sorotipos específicos, o que ainda é objeto de controvérsias.¹²⁵ Também seria importante comparar o efeito em relação a desfechos mais gerais de morbimortalidade, tais como os usados nesse estudo. Tendo passado um tempo considerável desde a introdução da PCV infantil no país, apesar das mudanças de esquema e de formulação ocorridas, seria importante ampliar as evidências não somente sobre o efeito direto da vacina (nas crianças vacinadas), como sobre o indireto (nas crianças não vacinadas e nos adultos), em relação a desfechos de morbimortalidade e sobre o estado de portador. Com a base de dados do RNI, o país pode produzir estatísticas de coberturas vacinais mais confiáveis do que a dos demais países da América Latina, e usar essa informação para entender os motivos da não vacinação ou do atraso vacinal de algumas crianças.^{126, 127} Enfim, o Chile, com seu sistema de saúde e rede de vigilância bem estruturados, agrega condições raras para adicionar evidências às decisões de políticas de saúde, não só do próprio país, mas do mundo.

7 *Conclusão*

Nesse estudo de tipo caso-controle aninhado usando dados nacionais de crianças chilenas, estimou-se que a vacina PCV10 foi efetiva em proteger contra os desfechos combinados de hospitalizações e mortes por pneumonia e, assim como esperado, essa efetividade foi ainda maior quando foi utilizada uma definição de caso mais específica para pneumonia bacteriana. Ademais, a vacina PCV10 teve um efeito protetor substancial quando foram analisadas separadamente as mortes por pneumonia, bem como as mortes por todas as causas. Nossos achados também reforçam a importância do país ter sistemas de informação de saúde de qualidade para o acompanhamento contínuo dos efeitos da vacinação.

8 REFERÊNCIAS

1. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374(9693):893-902.
2. Valenzuela MT, O'Loughlin R, De La Hoz F, Gomez E, Constenla D, Sinha A, et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(3):270-9.
3. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-55.
4. De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(11):963-8.
5. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007;369(9568):1179-86.
6. Jardine A, Menzies RI, McIntyre PB. Reduction in hospitalizations for pneumonia associated with the introduction of a pneumococcal conjugate vaccination schedule without a booster dose in Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(7):607-12.
7. Simonsen L, Taylor RJ, Young-Xu Y, Haber M, May L, Klugman KP. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio*. 2011;2(1):e00309-10.
8. Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff WP, Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1765-73.
9. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJ, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4):589-97.
10. Palmu AA, Kilpi TM, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Toropainen M, Nuorti JP, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine and Clinically Suspected Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics*. 2015;136(1):e22-7.
11. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children—a population-based study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120290.
12. de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166736.
13. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(4):288-301.
14. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(3):144-54.
15. Bogaert D, Weinberger D, Thompson C, Lipsitch M, Malley R. Impaired innate and adaptive immunity to *Streptococcus pneumoniae* and its effect on colonization in an infant mouse model. *Infect Immun*. 2009;77(4):1613-22.
16. Hava DL, LeMieux J, Camilli A. From nose to lung: the regulation behind *Streptococcus pneumoniae* virulence factors. *Mol Microbiol*. 2003;50(4):1103-1110.
17. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177113.
18. Obaro S, Adegbola R. The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *J Med Microbiol*. 2002;51(2):98-104.

19. Cilloniz C, Ardanuy C, Vila J, Torres A. What is the clinical relevance of drug-resistant pneumococcus? *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(3):227-34.
20. Lynch JP, 3rd, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(3):217-25.
21. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
22. O'Brien KL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Hammitt LL, Howie SRC, et al. Introduction to the Epidemiologic Considerations, Analytic Methods, and Foundational Results From the Pneumonia Etiology Research for Child Health Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(suppl_3):S179-84.
23. Scott JA, Brooks WA, Peiris JS, Holtzman D, Mulholland EK. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. *J Clin Invest*. 2008;118(4):1291-300.
24. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405-16.
25. World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - Recommendations. *Vaccine*. 2012;30(32):4717-18.
26. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratou E, Qazi S, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health*. 2013;3(1):010401.
27. Constenla D, Sinha A, Valencia JE, Gomez E, de la Hoz F, Valenzuela MT, et al. Identifying unit costs for use in regional economic evaluation: an illustrative analysis of childhood pneumococcal conjugate vaccine in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(5):458-68.
28. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de laboratorio de Streptococcus pneumoniae procedente de enfermedad invasora. Chile, 2007–2015. *Bol Inst Salud Publica Chile*. 2015;5(7):3-17.
29. Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010;14(10):e852-6.
30. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7(10):e1000384.
31. Valdivia CG. [Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults]. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22 Suppl 1:s11-7.
32. Valenzuela MT, Seoane M, Canals A, Pidal P, Hormazabal JC, Araya P, et al. [Laboratory surveillance of Streptococcus pneumoniae from invasive disease, Chile 2007-2012]. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(6):651-8.
33. 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 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010;14(3):e197-209.
34. Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(6):2101-7.
35. Inostroza J, Illesca V, Reydet P, Vinet AM, Ossa G, Munoz S, et al. Ten-year surveillance of pneumococcal infections in Temuco, Chile: implications for vaccination strategies. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(6):660-4.
36. Potin M. [Pneumococcal vaccines in children: an update]. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(4):452-6.
37. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169368.

38. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34(13):1540-50.
39. Melegaro A, Edmunds WJ. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(4):365-75.
40. Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan C, Falkenhorst G. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):711.
41. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(3):187-95.
42. International Vaccine Access Center. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Product Assessment. 2017. [citado em 11/09/2017]. Disponível em: <https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf>
43. International Vaccine Access Center. State of PCV Use and Impact Evaluations. 2016. [citado em 11/09/2017]. Disponível em: http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/PCVImpactGapAnalysis_MAR2016_FINAL_public.pdf
44. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9465):1139-46.
45. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV-infected and -uninfected children. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1511-8.
46. Lucero MG, Nohynek H, Williams G, Tallo V, Simoes EA, Lupisan S, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(6):455-62.
47. O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, Bronsdon M, Weatherholtz R, Reid R, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. *J Infect Dis*. 2007;196(8):1211-20.
48. Tregnaighi MW, Saez-Llorens X, Lopez P, Abate H, Smith E, Posleman A, 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 Med*. 2014;11(6):e1001657.
49. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):464-71.
50. Hausdorff WP, Dagan R, Beckers F, Schuerman L. Estimating the direct impact of new conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2009;27(52):7257-69.
51. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health*. 2017;5(1):e51-9.
52. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32-41.
53. Andrade AL, Minamisava R, Policena G, Cristo EB, Domingues CM, de Cunto Brandileone MC, et al. Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: A time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):285-92.
54. Andrade AL, Ternes YM, Vieira MA, Moreira WG, Lamaro-Cardoso J, Kipnis A, et al. Direct effect of 10-valent conjugate pneumococcal vaccination on pneumococcal carriage in children Brazil. *PLoS One*. 2014;9(6):e98128.

55. Palmu AA, Toropainen M, Kaijalainen T, Siira L, Lahdenkari M, Nieminen H, et al. Direct and Indirect Effectiveness of the Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Carriage in a Cluster-Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2017.
56. Hausdorff WP, Hoet B, Adegbola RA. Predicting the impact of new pneumococcal conjugate vaccines: serotype composition is not enough. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(3):413-28.
57. Becker-Dreps S, Amaya E, Liu L, Moreno G, Rocha J, Briceno R, et al. Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(6):637-42.
58. Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, Toscano CM, Alencar GP, Alvarez A, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A Nested Case-Control Study Using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153141.
59. Scott P, Rutjes AW, Bermetz L, Robert N, Scott S, Lourenco T, et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2011;29(52):9711-21.
60. Sgambatti S, Minamisava R, Bierrenbach AL, Toscano CM, Vieira MA, Policena G, et al. Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations using primary data from an active population-based surveillance. *Vaccine*. 2016;34(5):663-70.
61. Suarez V, Michel F, Toscano CM, Bierrenbach AL, Gonzales M, Alencar AP, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. *Vaccine*. 2016;34(39):4738-43.
62. Conklin L, Loo JD, Kirk J, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33 Suppl 2:S109-18.
63. De Wals P, Lefebvre B, Markowski F, Deceuninck G, Defay F, Douville-Fradet M, et al. Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2014;32(13):1501-6.
64. Pan American Health Organization. Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases. Final report of the 23th TAG Meeting. Varadero, Cuba; 2015. [citado em 11/09/2017]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=31233&Itemid=270&lang=fr
65. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517.
66. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(10):760-8.
67. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis*. 2015;15:419.
68. Oligbu G, Hsia Y, Folgori L, Collins S, Ladhani S. Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2016;34(50):6126-6132.
69. Rodgers GL, Klugman KP. The future of pneumococcal disease prevention. *Vaccine*. 2011;29 Suppl 3:C43-8.
70. World Health Organization. Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2012. [citado em 11/09/2017]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75835/1/WHO_IVB_12.08_eng.pdf
71. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013;31(48):5634-42.
72. Halloran ME, Haber M, Longini IM, Jr., Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol*. 1991;133(4):323-31.
73. Rodrigues LC, Smith PG. Use of the case-control approach in vaccine evaluation: efficacy and adverse effects. *Epidemiol Rev*. 1999;21(1):56-72.

74. King C, Beard J, Crampin AC, Costello A, Mwansambo C, Cunliffe NA, et al. Methodological challenges in measuring vaccine effectiveness using population cohorts in low resource settings. *Vaccine*. 2015;33(38):4748-55.
75. Sartori AM, Nascimento Ade F, Yuba TY, Soares PC, Novaes HM. Methods and challenges for the health impact assessment of vaccination programs in Latin America. *Rev Saude Publica*. 2015;49.
76. Jaffar S, Leach A, Smith PG, Cutts F, Greenwood B. Effects of misclassification of causes of death on the power of a trial to assess the efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine in The Gambia. *Int J Epidemiol*. 2003;32(3):430-36.
77. Klugman KP, Chien YW, Madhi SA. Pneumococcal pneumonia and influenza: a deadly combination. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 3:C9-14.
78. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, Martinez MA, Machado C, Piedra PA, et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax*. 2013;68(11):1000-6.
79. Madhi SA, Klugman KP. World Health Organisation definition of "radiologically-confirmed pneumonia" may under-estimate the true public health value of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2007;25(13):2413-9.
80. Sgambatti S, Minamisava R, Afonso ET, Toscano CM, Bierrenbach AL, Andrade AL. Appropriateness of administrative data for vaccine impact evaluation: the case of pneumonia hospitalizations and pneumococcal vaccine in Brazil. *Epidemiol Infect*. 2014:1-9.
81. Hausdorff WP, Black S. What is the heterogeneity in the impact seen with pneumococcal conjugate vaccines telling us? *Vaccine*. 2017;35(31):3797-800.
82. Rothman KJ. *Epidemiology: an introduction*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
83. Levesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ*. 2010;340:b5087.
84. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):492-9.
85. Nair H, Watts AT, Williams LJ, Omer SB, Simpson CR, Willocks LJ, et al. Pneumonia hospitalisations in Scotland following the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in young children. *BMC Infect Dis*. 2016;16:390.
86. Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M, Johnson HL. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(5):501-8.
87. Bruhn CA, Schuck-Paim C, Kurum E, Taylor RJ, Simonsen L, Weinberger DM. Improving Assessments of Population-level Vaccine Impact. *Epidemiology*. 2017;28(2):233-6.
88. United Nations. Population Estimates and Projections Section. World population prospects - the 2012 revision : comprehensive dataset. 2012. [citado em 11/09/2017]. Disponível em: <http://www.un.org/en/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2012-revision.html>
89. World Bank. World Bank Country and Lending Groups. [citado em 11/09/2017]. Disponível em: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
90. Gitlin LN, Fuentes P. The Republic of Chile: an upper middle-income country at the crossroads of economic development and aging. *Gerontologist*. 2012;52(3):297-305.
91. World Health Organization. ICD-10 Interactive Self Learning Tool. 2010. [citado em 11/09/2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10training/>.
<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10training/ICD-10> Death Certificate/html/index.html
92. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Moulton LH, Chaisson RE, Cavalcante SC, et al. Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. *Am J Epidemiol*. 2008;168(11):1326-32.
93. Oliveira GP, Bierrenbach AL, Camargo KRJ, Coeli CM, Pinheiro RS. Accuracy of probabilistic and deterministic record linkage: the case of tuberculosis. *Rev Saude Publica*. 2016;50:49.
94. Stata. sttocc - Convert survival-time data to case-control data. [citado em 11/09/2017]. Disponível em: <http://www.stata.com/manuals/ststtocc.pdf>
95. Clayton D, Hills M. *Statistical models in epidemiology*. Oxford/New York: Oxford University Press; 1993.

96. Vittinghoff C, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE. *Regression Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models*. New York: Springer; 2005.
97. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33 Suppl 2:S140-51.
98. Cohen R, Cohen JF, Chalumeau M, Levy C. Impact of pneumococcal conjugate vaccines for children in high- and non-high-income countries. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(6):625-40.
99. Zhou F, Kyaw MH, Shefer A, Winston CA, Nuorti JP. Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(12):1162-8.
100. Ansaldi F, Sticchi L, Durando P, Carloni R, Oreste P, Vercelli M, et al. Decline in pneumonia and acute otitis media after the introduction of childhood pneumococcal vaccination in Liguria, Italy. *J Int Med Res*. 2008;36(6):1255-60.
101. Berglund A, Ekelund M, Fletcher MA, Nyman L. All-cause pneumonia hospitalizations in children <2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PLoS One*. 2014;9(11):e112211.
102. Noel G, Viudes G, Laporte R, Minodier P. Evaluation of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pediatric Community-Acquired Pneumonia Using an Emergency Database System. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(2):129-33.
103. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Nuorti JP, Kilpi TM, Jokinen J. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172690.
104. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013;369(2):155-63.
105. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, 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):4495-4499.
106. Lagos R, Munoz A, San Martin O, Maldonado A, Hormazabal JC, Blackwelder WC, et al. Age- and serotype-specific pediatric invasive pneumococcal disease: insights from systematic surveillance in Santiago, Chile, 1994-2007. *J Infect Dis*. 2008;198(12):1809-17.
107. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV-infected and -uninfected children. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1519-20.
108. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(9):779-81.
109. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):918-24.
110. de Oliveira LH, Trumbo SP, Ruiz Matus C, Sanwogou NJ, Toscano CM. Pneumococcal conjugate vaccine introduction in Latin America and the Caribbean: progress and lessons learned. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(10):1295-304.
111. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marrie TJ, Obrosky DS, Kapoor WN, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med*. 2002;162(9):1059-64.
112. Gakidou E, Cowling K, Lozano R, Murray CJ. Increased educational attainment and its effect on child mortality in 175 countries between 1970 and 2009: a systematic analysis. *Lancet*. 2010;376(9745):959-974.
113. Becerril-Montekio V, Reyes Jde D, Manuel A. [The health system of Chile]. *Salud Publica Mex*. 2011;53 Suppl 2:s132-43.
114. Sidebotham P, Fraser J, Fleming P, Ward-Platt M, Hain R. Patterns of child death in England and Wales. *Lancet*. 2014;384(9946):904-14.
115. Sawyer CC. Child mortality estimation: estimating sex differences in childhood mortality since the 1970s. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001287.

116. Singh GK, Siahpush M. Widening rural-urban disparities in all-cause mortality and mortality from major causes of death in the USA, 1969-2009. *J Urban Health*. 2014;91(2):272-92.
117. Gartner A, Farewell D, Roach P, Dunstan F. Rural/urban mortality differences in England and Wales and the effect of deprivation adjustment. *Soc Sci Med*. 2011;72(10):1685-94.
118. Victora CG, Kirkwood BR, Ashworth A, Black RE, Rogers S, Sazawal S, et al. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: improving nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(3):309-20.
119. Greenwood M, Yule GU. The Statistics of Anti-typhoid and Anti-cholera Inoculations, and the Interpretation of such Statistics in general. *Proc R Soc Med*. 1915;8(Sect Epidemiol State Med):113-94.
120. Ropero-Alvarez AM, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Ruiz-Matus C, Andrus JK. Expansion of seasonal influenza vaccination in the Americas. *BMC Public Health*. 2009;9:361.
121. Ropero-Alvarez AM, El Omeiri N, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Ruiz-Matus C. Influenza vaccination in the Americas: Progress and challenges after the 2009 A(H1N1) influenza pandemic. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(8):2206-14.
122. Lopez Tagle E, Santana Nazarit P. [The 2010 earthquake in Chile: the response of the health system and international cooperation]. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(2):160-6.
123. Groom H, Hopkins DP, Pabst LJ, Murphy Morgan J, Patel M, Calonge N, et al. Immunization information systems to increase vaccination rates: a community guide systematic review. *J Public Health Manag Pract*. 2015;21(3):227-48.
124. Potin M, Fica A, Wilhem J, Cerda J, Contreras L, Escobar C, et al. [Statement of the Advisory Immunization Committee of the Chilean Society of Infectious Diseases on the emergence of serotype 19A pneumococcal infection and the use of pneumococcal conjugated vaccine in Chilean children]. *Rev Chilena Infectol*. 2016;33(3):304-6.
125. Hausdorff W, Lepetic A, De Antonio R. [Conjugate pneumococcal vaccines in pediatric population: up to date]. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(6):763-4.
126. Saraiva FO, Minamisava R, Vieira MA, Bierrenbach AL, Andrade AL. Vaccination Coverage and Compliance with Three Recommended Schedules of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine during the First Year of Its Introduction in Brazil: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128656.
127. Sartori AL, Minamisava R, Afonso ET, Policena GM, Pessoni GC, Bierrenbach AL, et al. Timeliness and risk factors associated with delay for pneumococcal conjugate 10-valent routine immunization in Brazilian children. *Vaccine*. 2017;35(7):1030-6.

9 APÊNDICE – Artigo PLOS One



OPEN ACCESS

Citation: Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, Toscano CM, Alencar GP, Alvarez A, et al. (2016) Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A Nested Case-Control Study Using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data. PLoS ONE 11(4): e0153141. doi:10.1371/journal.pone.0153141

Editor: Jose Melo-Cristino, Faculdade de Medicina de Lisboa, PORTUGAL

Received: November 26, 2015

Accepted: March 24, 2016

Published: April 8, 2016

Copyright: © 2016 Diaz et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data are available from the National Institute of Health, Santiago, Chile. Authorisation to use the data must be obtained from Chilean authorities. Please contact author JD (diaz@ispch.cl).

Funding: This project was supported by Sabin Vaccine Institute, which is a non-profit organization that promotes advances in vaccine development, delivery and distribution. The funders had no role in study design, data collection, analysis and decision to

RESEARCH ARTICLE

Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A Nested Case-Control Study Using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data

Janepsy Diaz^{1*}, Solana Terrazas^{1*}, Ana L. Bierrenbach^{2*}, Cristiana M. Toscano^{3*}, Gizelton P. Alencar^{4†}, Andrés Alvarez^{5†}, María T. Valenzuela^{6†}, Jon Andrus^{7†}, Roberto del Aguila^{8†}, Juan C. Hormazábal^{1‡}, Pamela Araya^{1‡}, Paola Pidal^{1‡}, Cuauhtemoc R. Matus^{9‡}, Lucia H. de Oliveira^{9‡*}

1 National Institute of Health, Santiago, Chile, **2** Sanas - epidemiologia e pesquisa, São Paulo, Brazil, **3** Department of Community Health, Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil, **4** School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, **5** Department of Statistics and Health Information, Ministry of Health, Santiago, Chile, **6** Medical School, University de los Andes, Santiago, Chile, **7** Sabin Vaccine Institute, Washington, DC, United States of America, **8** Pan American Health Organization, PWR-Chile, Santiago, Chile, **9** Comprehensive Family Immunization Project, Pan American Health Organization, Washington, DC, United States of America

* These authors contributed equally to this work.
 † These authors also contributed equally to this work.
 * oliveir@paho.org

Abstract

Background

The ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) was introduced into the Chilean National Immunization Program (NIP) in January 2011 with a 3+1 schedule (2, 4, 6 and 12 months) without catch-up vaccination. We evaluated the effectiveness of PCV10 on pneumonia morbidity and mortality among infants during the first two years after vaccine introduction.

Methods

This is a population-based nested case-control study using four merged nationwide case-based electronic health data registries: live birth, vaccination, hospitalization and mortality. Children born in 2010 and 2011 were followed from two months of age for a period of two years. Using four different case definitions of pneumonia hospitalization and/or mortality (all-cause and pneumonia related deaths), all cases and four randomly selected matched controls per case were selected. Controls were matched to cases on analysis time. Vaccination status was then assessed. Vaccine effectiveness (VE) was estimated using conditional logistic regression.

publish. The funders helped in the written review of the paper.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Results

There were a total of 497,996 children in the 2010 and 2011 Chilean live-birth cohorts. PCV10 VE was 11.2% (95%CI 8.5–13.6) when all pneumonia hospitalizations and deaths were used to define cases. VE increased to 20.7 (95%CI 17.3–23.8) when ICD10 codes used to denote viral pneumonia were excluded from the case definition. VE estimates on pneumonia deaths and all-cause deaths were 71.5 (95%CI 9.0–91.8) and 34.8 (95% CI 23.7–44.4), respectively.

Conclusion

PCV10 vaccination substantially reduced the number of hospitalizations due to pneumonia and deaths due to pneumonia and to all-causes over this study period. Our findings also reinforce the importance of having quality health information systems for measuring VE.

Introduction

In January 2011, the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) was introduced in the Chilean National Immunization Program (NIP) with a 3-doses schedule at 2, 4, 6 months of age with a booster dose at 12 months, and with no catch-up vaccination for older children. Based on evidence from experimental and observational studies with the different-valent pneumococcal conjugate vaccines, vaccinated infants were expected to have reduced rates on a range of laboratory-confirmed and clinically-suspected pneumococcal disease morbidity and mortality outcomes.[\[1–8\]](#)

There are many reasons for assessing vaccine effectiveness (VE) and program impact (PI) of pneumococcal conjugate vaccines in post-licensure studies, which include measuring the benefit of herd-protection, the effectiveness of alternative vaccination schedules and the effect of changes in serotype distribution and antimicrobial resistance patterns. Vaccine effectiveness may differ in different settings. Observational study designs are usually needed to assess rare and long-term outcomes or absolute effects that are small.[\[9\]](#)

Population based observational studies provide an excellent approach for the measurement of VE.[\[10, 11\]](#) Retrospective studies using routinely collected surveillance data can usually be done rapidly and inexpensively, with the additional advantage that the data may be more representative of the vaccine target population.

The purpose of this study was to assess, in a nationwide nested case-control study, the association between PCV10 vaccination and pneumonia hospitalization and mortality (all cause and pneumonia related deaths) among infants in Chile, making use of four National individual-level surveillance databases.

Material and Methods

Study Design

This is a nested case-control study. Chilean children born in 2010 and 2011 exposed and not exposed to PCV10 vaccination were followed using routinely collected data and pneumonia hospitalization and mortality (all-cause and pneumonia related deaths) outcomes were assessed. Children entered the cohort at 2 months of age and were censored from the cohort when they died due to any cause, had any of the hospitalization outcomes or at the end of the

two-years follow-up period. Using four case definitions, all cases were selected and four controls were randomly selected per case.

PCV-10 vaccination coverage was expected to have reached high levels in the target population right after it was introduced in the routine schedule at the beginning of 2011. In consequence of this high coverage, unvaccinated children born from 2011 onwards were expected to be not only rare, but they may also have had different characteristics from the vaccinated ones. For this reason, we sought the unvaccinated children from the 2010 live-birth cohort to act as an external comparison group for the vaccinated children from the 2011 live-birth cohort. Unvaccinated children born in 2011 were also included in the analysis, but they represented a small minority of all unvaccinated children included in the study.

Ethical issues

The Ethics Committee of the Servicio de Salud Metropolitano Norte—Ministerio de Salud de Chile (CEI-SSMN 24/06/2013) approved this study. No informed consent was obtained as routine surveillance data sources were used, pertaining to the cohort of all 2010 and 2011 live births in Chile. After the record linkage procedures, records were anonymized and de-identified prior to statistical analysis.

Study Population

All children born in Chile in 2010 and 2011 and registered in the National live-birth database were eligible to participate in the study. The annual birth cohort in Chile is ~250,000 children and all are expected to have a record in the National database. Chilean population in 2010 was 17.15 million.

Data Sources and Data Cleaning

The study made use of four National case-based routinely collected surveillance databases: 1) Live-birth (2010, 2011), 2) Hospital discharge (2010-September 2014), 3) Mortality (2010-September 2014) and 4) Vaccination (2011, 2012). These databases were deterministically linked by means of a unique identification number specific to each individual in the country (Rol Único Nacional, known as RUT).

In the National live-birth database, apart from identification variables, hospital and date of birth, the following variables were available: borough of birth, whether the borough was in a urban/rural setting, gestational age, birth weight, mother's number of children alive and dead and mother's and father's educational level.

The National Immunization Registry (RNI) is a new electronic on-line case-based database implemented in 2010, when it started recording vaccination campaigns, and expanded in January 2011 to include data from the routine vaccination schedule. Both public and private vaccination clinics are required to fill in the electronic on-line records for all vaccines included in the NIP. As a new notification system, the RNI was prone to two types of inconsistencies: 1) duplicates, i.e. two or more records representing the same vaccination episode, and 2) vaccination episodes that occurred in the first months in which the system operated may have been left out, without registration. With regards to the latter inconsistency, technical officers from the NIP did not expect these numbers to be great and, even if the first vaccination dose was not recorded for a particular child, there should be no reason for other doses not to be recorded. In order to identify and exclude duplicated vaccination episodes, a three-step process was applied. First, the RUT was used to link records belonging to the same individual. Secondly, as there were some records in which the RUT numbers were missing or markedly incorrect, the linkage strategy was complemented by means of an in-house deterministic record linkage algorithm,

similar to the one validated by Pacheco et al. [12] which made use of the variables name of the child, date of birth, hospital and address. Next, duplicated records with the same or very similar dates of vaccination/registration were discarded, allowing for a maximum of four doses per child, with an interval of at least one month in between the doses.

The National Hospitalization Information System covered, in 2010 to 2013, 100% of public and > 90% of private hospitals in Chile, as informed by the Ministry of Health. All records that had International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) codes for respiratory diseases (J00-J99) listed on the principal diagnosis field were available for analysis. There were duplicate hospitalization records, which were likely to be generated when cases were transferred within (e.g. one notification from the emergency room and another from the intensive care unit) or in between health care units. Similar to what was done in the RNI database, in the hospitalization database a three-step process was applied initially linking records by means of the RUT. We then considered that consecutive records of the same patient with a 14-day interval between discharge and re-entry belonged to the same episode of disease. [6, 13] Next, records of the same episode of disease were counted as representing only one hospitalization with the date of entry of the first one, but all ICD-10 codes listed on the principal diagnoses fields of each of them were kept for analysis.

In the National Mortality Information System, all records were available for analysis. There were two cause-of-death variables: one that was available to all records recording the ICD-10 codes for the underlying cause, and another that mostly referred to associate external causes of death, which was only completed for a negligible number of records. This later variable was not used in the analysis. Even though data were extracted in September 2014, the Ministry of Health warned the study team that there might have been deaths that occurred over the last months of 2013—and therefore affecting mostly the vaccinated children—that had not yet been recorded in the database.

Definition of cases and controls

The study was set up as a matched case-control nested on the cohorts of children born in 2011 (comprised mostly of unvaccinated children) and born in 2012 (comprised mostly of vaccinated children). Children entered the cohorts at the age of 60 days, corresponding to the scheduled date of the first dose of the PCV10 in the routine vaccination scheme. Children exited the cohorts upon completion of the two-years follow-up period or before that if they had died or had any other of the outcomes included in the four case definitions that were used:

1. Pneumonia hospitalizations or deaths: records with ICD-10 codes J12 to J18 listed as the principal discharge diagnosis or the underlying cause of death. Only one pneumonia event was considered per child. If the child had multiple pneumonia hospitalizations, only the first one was considered.
2. Bacterial or unspecified pneumonia hospitalizations or deaths: records with ICD-10 codes J13 to J18 listed as the principal discharge diagnosis or the underlying cause of death. Only one pneumonia event was considered per child. If the child had multiple pneumonia hospitalizations, only the first one was considered.
3. Bacterial or unspecified pneumonia deaths (ICD-10 codes J13 to J18 as the underlying cause of death).
4. All deaths.

Case definition number 2 was used to account for more pneumococcal pneumonia cases if children had been coded as having pneumonia due to bacteria or due to unspecified organisms

(J13-J18) as opposed to viral pneumonia (J12). Importantly, the ICD-10 J12 code that denotes viral pneumonia is commonly used in Chile. The justification for this is that in Chilean emergency rooms and hospital wards, it is a very common practice to perform nasopharyngeal swab collections for multiple viral PCR-assays for children with upper and lower acute respiratory infections. The choice of code J12 for the principle diagnosis is probably based on test results rather than on clinical features.

For each of the four case definitions, four controls were randomly selected per case, matched on analysis time. The `sttocc` command in STATA 13 software was used to implement this step. Since all children entered the cohorts at 60 days of age, in this study analysis time was equivalent to age. This means that controls were alive and, for case definitions 1 and 2, had not been hospitalized with pneumonia at the time their matched cases had the outcomes studied. Moreover, vaccination status was ascertained for cases and controls at the time the cases had the outcomes studied.

Ascertainment of exposure status

In Chile, all NIP vaccines are administered free of charge in local primary care units. When PCV-10 was first introduced in January 2011, the vaccination schedule had three doses administered at 2, 4, 6 months of age with a booster dose at 12 months (3+1 schedule), and with no catch up vaccination for older children. In 2012, the schedule was changed to two doses at 2 and 4 months of age with a booster dose at 12 months (2+1 schedule). However, this change is unlikely to have affected the present study, as children born from 2012 onwards were the ones who should have been submitted to the new reduced schedule, and they are not included in our analysis.

Vaccine status for children born in 2010 and 2011 was derived from the RNI database. Children were considered as vaccinated if they had at least one dose of recorded PCV10 vaccination. Children were considered as unvaccinated if they had no PCV10 vaccination recorded in the RNI database. For children classified as cases, vaccination status was ascertained at the age when they had the studied outcome. For children classified as controls, vaccination status was ascertained at the same age at which their matched cases had the studied outcome.

Some children born in 2010 may have had their vaccination status misclassified, to the effect that they may have been vaccinated but had not been recorded as such. As mentioned above, even though it is possible that the first dose of vaccination was not recorded for a few children born in late 2010 who reached 2 months of age right at the beginning of 2011—when the RNI database was starting the process of recording of the routine PCV10 scheduled doses—it is likely that they did receive this first dose and that all their subsequent doses should have been recorded. In other words, the vaccination status of such children would be misclassified mostly for cases that had outcomes in between 2 and 4 months of age and for their matched controls in the same age group.

Children born in 2010 may have also had their vaccination status misclassified due to other reasons. The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) had been registered for use in Chile since 2009, but its use was mostly restricted to the private sector that, as per information obtained at the Ministry of Health, was expected to contribute with up to 5% of all infant vaccine doses. Additionally, vaccination of children considered to be at increased risk of pneumonia took place in 2009 and 2010 with PCV7. This concerned children born before 32 weeks of gestational age, under 1.5Kg or with lung dysplasia, which represent less than 0.5% of the total live-birth cohorts. As RNI started recording PCV10 vaccination in 2011, the study had no means of discriminating such children. In any case, it is likely that many of the children that received their initial unrecorded doses in 2010, either in the private sector or in this special

program for children at increased risk of pneumonia, continued to receive subsequent doses in 2011, in which case they were recorded in RNI. In summary, vaccination status of children born in 2010 is likely to have been ascertained with some misclassifications, which happened more frequently for cases that had outcomes in younger ages and for their matched controls.

Statistical analysis

Conditional logistic regression was used to obtain odds ratios for pneumonia hospitalizations and deaths in the vaccinated as compared to the unvaccinated children, taking into account the matching structure. Relevant confounders available in the live-birth database were adjusted for: sex, borough of birth in an urban/rural setting, mother's education and gestational age. As there was evidence of collinearity in between father and mother's education and in between birth weight and gestational age, father's education and birth weight were excluded from the analysis.

Covariates were backwardly removed from the models one by one, beginning with the most weakly associated, based on their confounding effect and their contribution to the model, as assessed by the likelihood ratio (LR) test. Variables whose removal from the model caused substantial changes in IRR (>10%) were retained, as were variables whose removal incurred in significant LR tests ($P < 0.05$).

All children registered in the live-birth database are presented in the descriptive analysis. However, in the regression analysis, those with a death record before completing 60 days of age and who had been wrongly recorded as having been vaccinated (158 children) or hospitalized before birth (42 children) were excluded. Vaccine effectiveness was calculated as $(1 - OR) \times 100$. The 95% confidence intervals were calculated similarly.

The Ministry of Health had warned the study team that, in the available data, there was a possibility of subnotification of deaths for the second semester of 2013, even though data extraction had taken place as late as September 2014. For this reason, when analyzing the case definitions 3 and 4, we ran separate models with a shorter follow-up of 18 months, instead of 24 months.

All analyses were done using STATA 13.

Results

Description of live-birth and vaccination registry data

There were 497,996 children born in Chile and registered at the National live-birth database: 250,638 born in 2010 and 247,358 born in 2011. A flowchart of the selection of the study population is shown in [Fig 1](#).

In total, 787,344 pneumococcal vaccine doses were administered to a total of 281,892 children born in 2010 or 2011, with an average of 2.8 doses per children who received at least one dose. It is important to point out that by the time of data extraction, all children had aged sufficiently to receive all four doses of the vaccine, as recommended by the immunization programme.

[Table 1](#) shows that the vast majority of vaccine doses administered were PCV-10. The other types were exclusively administered in private health centres and clinics.

Irrespective of the total number of doses received, the median age at vaccination was 71 days (IQR 63–132 days) for the first dose, 134 days (IQR 125–184 days) for the second dose, 270 days (IQR 190–377 days) for the third dose and 375 days (IQR 368–394 days) for the fourth dose. Even though most children received their doses close to the recommended ages (60 days, 120 days, 180 days and 365 days), there were several outliers representing unexpected ages at vaccination. At least for some of them, and of course for the 158 ones with "negative

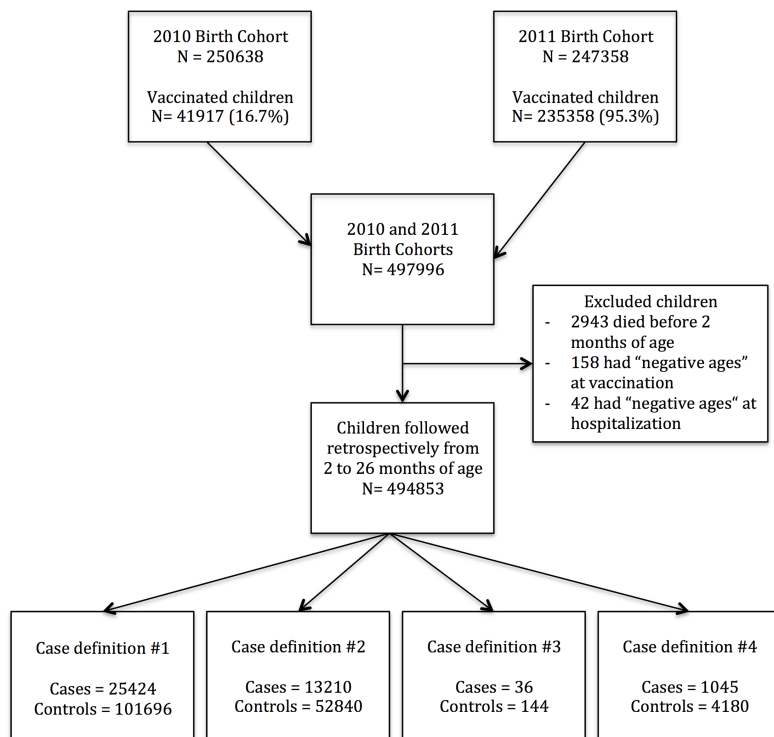


Fig 1. Flowchart of the selection of the study population.

doi:10.1371/journal.pone.0153141.g001

ages" at vaccination, wrong vaccination dates or even birth dates had been marked in their records, but they might actually have been vaccinated at the correct ages.

Linkage between the live-birth and immunization registries

Of the total 250,638 children born in 2010, 41,917 (16.7%) were linked with the RNI, meaning that they received at least one dose of pneumococcal vaccine. These were mostly children born

Table 1. Types of pneumococcal vaccines administered in Chile to children born in 2010 or 2011.

Type of vaccine administered	N (%)
7-valent	94 (0.01%)
10-valent	769,761 (97.77%)
13-valent	16,542 (2.1%)
23-valent	947 (0.12%)
Total	787,344

doi:10.1371/journal.pone.0153141.t001

from September/2010 onwards who had two months of age from January/2011 onwards, when vaccination started targeting this age group. Of the total 247,358 children born in 2011, 235,358 (95.3%) were linked with the RNI, meaning that they had received at least one dose of pneumococcal vaccine.

There were a total of 4,147 records of children, born in 2010 or 2011 (as per information contained in the RNI), which were not linked to the live-birth database. At least some of these un-linked records must represent just extra doses with differently recorded RUTs (which were not recognized as belonging to the same person by means of nominal data—name, place and date of birth), of children whose other RNI records were properly linked with the live-birth database. Records of these children did not participate in the rest of the analysis.

Description of hospitalization data

From January 2010 to February 2014, there were a total of 55,939 children, born in 2010/2011, registered in the hospitalization database as having been hospitalized at least once up to 26 months of age, due to any respiratory diseases (ICD-10 J codes). There were a total of 69,086 hospitalizations for these children. Of the total number of children, 80% had only one hospitalization and 1 of them had a total of 16. The mean number of hospitalizations per child who had been hospitalized at least once was 1.3 (SD 0.7). Of the 55,939 children, 57% were male and 43% were female.

Table 2 shows that almost half of all respiratory disease hospitalizations were due to pneumonia (J12–J18), and that the numbers due to viral pneumonia (J12) were a bit higher than

Table 2. ICD-10 codes used for the principal hospitalization diagnosis for children aged 0 months to 26 months of age.

ICD-10 codes used for principal diagnosis	N	%
J12—Viral pneumonia	17,159	24.8
J13–J18—Pneumonia due to bacteria, other infectious organisms and unspecified organisms*	16,356	23.7
J20—Acute bronchitis	11,589	16.8
J21—Acute bronchiolitis	8,842	12.8
Other respiratory codes	8,485	12.3
J00–J06—Acute upper respiratory infections	5,886	8.5
J09–J11—Influenza due to identified and unidentified influenza virus	769	1.1
Total	69,086	24.8

* J13—Pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*, J14—Pneumonia due to *Haemophilus influenzae*, J15—Pneumonia due to other specified bacteria, J16—Pneumonia due to other infectious organisms, not elsewhere classified, J17—Pneumonia in diseases classified elsewhere, J18—Pneumonia, unspecified organism.

doi:10.1371/journal.pone.0153141.t002

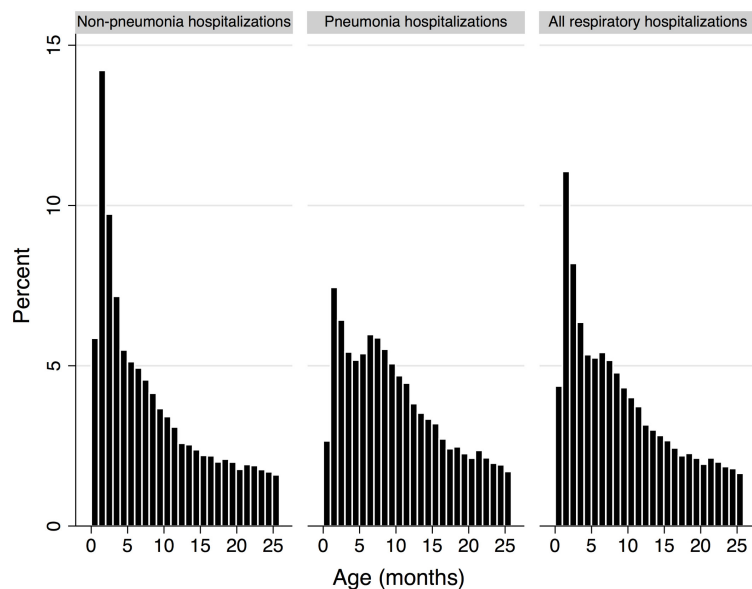


Fig 2. Age at hospitalization in Chile (months) for children up to 26 months of age born from January to September 2010.

doi:10.1371/journal.pone.0153141.g002

those due to bacterial/unspecified pneumonia (J13-J18). Of the latter, only 56 were recorded with code J13, which refers to pneumococcal pneumonia, and over 83% were recorded with code J18, which refers to unspecified pneumonia.

Fig 2 shows that most non-pneumonia respiratory hospitalizations occurred in the first six months of life. Pneumonia hospitalizations were more spread out, but still most of them occur in the first year of life. As with other secondary databases, in this database there were also recording errors, as evidenced by 42 children who had "negative ages" at the time of their hospitalization. These children were excluded from the remainder of the analysis (and from Fig 1).

Description of mortality data

Of the 497,996 in the live-birth database, 3991 (0.8%) died before completing 2 years of age. Of these 3991 deaths, 2943 (73.7%) died before completing 2 months of age. A total of 1048 children died from 2 months to 26 months of age, i.e. during the follow-up of the study. Among these deaths, only 50 were due to ICD-10 codes J12 to J18, 14 (28%) of which were coded as J12 and none was coded as J13. All 36 pneumonia deaths due to bacteria or to unspecified organisms

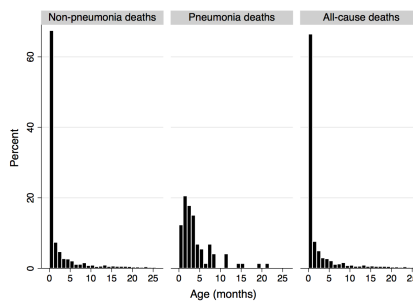


Fig 3. Age at death in Chile (months) for children up to 26 months of age born from January to September 2010.

doi:10.1371/journal.pone.0153141.g003

(J13-J18) took place before 18 months of age. For children who died from 2 months to 26 months of age, causes of death listed under ICD-10 chapter XVII (Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities) were the most frequent (408, 39.3%), followed by deaths listed under chapter XVIII (Ill-defined causes) (139, 13.4%). It is possible that at least some of these ill-defined deaths were actually due to pneumonia, but this could not be confirmed.

Fig 3 shows that most deaths due to non-pneumonia causes occurred very early in the first month of life. Pneumonia deaths are more spread out, but the bulk of both pneumonia and non-pneumonia deaths occurred in the first six months of life.

Comparison of cases and controls

Table 3 shows the numbers of vaccinated and unvaccinated children among cases and controls for the different case definitions, as well as the estimated adjusted odds ratios derived from the multiple regression analysis. Vaccine effectiveness was 11.2% (p -value < 0.001) for the outcome of pneumonia hospitalizations and deaths (ICD-10 codes J12-J18). As expected, vaccine

Table 3. Distribution of vaccinated and unvaccinated cases and controls and estimated adjusted vaccine effectiveness, for different case definitions.

Case definitions	Number of cases		Number of controls		Estimated effectiveness % (95%CI)*
	Vaccinated	Unvaccinated	Vaccinated	Unvaccinated	
1. Pneumonia hospitalizations and deaths—ICD-10 codes J12-J18	11,302	14,122	48,352	53,344	11.2 (8.5–13.6)
2. Bacterial/unspecified pneumonia hospitalizations and deaths—ICD-10 codes J13-J18	5,203	8,007	23,659	29,181	20.7 (17.3–23.8)
3. Bacterial pneumonia deaths—ICD-10 codes J13-J18	5	31	43	101	71.5 (9.0–91.8)
4. All deaths	344	701	1,820	2,360	34.8 (23.7–44.3)

* Models 1 and 2 were adjusted for sex, borough of birth in an urban/rural setting, mother's education and gestational age. Models 3 and 4 were adjusted for mother's education and gestational age.

doi:10.1371/journal.pone.0153141.t003

effectiveness increased when analysis only included ICD-10 codes for bacterial or unspecified pneumonia for both hospitalizations and deaths (20.7%, p -value <0.001). Estimated vaccine effectiveness for bacterial or unspecified pneumonia deaths was very high (71.5%, p -value = 0.048), and for deaths due to all it was 34.8% (p -values <0.001).

Vaccine effectiveness estimates for bacterial pneumonia deaths and all deaths obtained in models with a shorter follow-up of 18 months were virtually identical to those obtained in models with a 24 months follow-up (data not shown).

Discussion

In this nationwide nested case-control study of Chilean infants, PCV10 was estimated to have a protective effect on all-cause pneumonia hospitalizations and deaths, and this effect was somewhat increased when more specific case definitions were used. PCV10 was also estimated to have a substantial effect on pneumonia deaths as well as on deaths due to all causes.

For pneumonia hospitalizations, VE estimates are comparable—albeit on the lower end—to those presented in other observational studies in which the 3+1 schedule was used for different-valent vaccines, case definitions and study designs.^[14, 15] A number of studies suggest that increasing the specificity of case definitions by applying more stringent and standardized diagnostic algorithms, including the use of radiological findings for example, increases estimates of vaccine effectiveness by increasing the number of pneumonias that are actually due to pneumococci.^[4, 16, 17] Studies using routine surveillance data such as ours are contingent on the accuracy of ICD coding, i.e. on the extent to which the ICD codes reflect the underlying patients' disease or cause of death. Diagnostic specificity is particularly relevant in places like Chile, in which the use of code J12 that denotes viral pneumonia is motivated, at least to a certain extent, by positive virology test results. However, significant morbidity due to pneumococci is associated with co-infection with viral respiratory infections, so that it is important to consider that such co-infection cases might be concealed under code J12, particularly when using surveillance data for the measurement of the burden of pneumococcal pneumonia.^[18]

In Chile, 70% of pneumococcal pneumonias that occurred in the pre-vaccination period (2007 to 2010) in the study age group were due to serotypes included in the PCV10 vaccine.^[19, 20] We do not know what proportion of pneumonia hospitalizations was due to pneumococcus, even though we assume that such proportion increased when we excluded code J12 (viral pneumonia) from our case definition. This could be the reason why VE increased when we restricted the range of pneumonia ICD-10 codes so as not to include code J12.

VE was also found to be higher against all cause mortality than against pneumonia hospitalizations and deaths. At least in part, this could be due to the proportion of pneumococcal pneumonias being higher among death records than among hospital discharge records, given that this aetiology is likely to be a more serious and life-threatening disease in infants than other viral and bacterial community acquired pneumonias requiring hospitalization. Moreover, among deaths coded with various underlying causes (such as death due to congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities or ill-defined causes), pneumonias, sepsis and/or meningitis due to pneumococci may have led or contributed to the fatal outcome.

But there may be another explanation as to why VE was high against all cause and also against pneumonia mortality. The mortality database provided by the Ministry of Health may not have included some deaths occurring in the last few months of 2013, so that some deaths may have been particularly missed in the vaccinated children. We knew from the pre-vaccination period data that most deaths in this age group occurred in the first six months of life, which were adequately represented in the database for both unvaccinated and vaccinated children. Therefore, we did not expect this bias to have a big influence on our results. In order to

further appraise this influence, we ran models with shorter follow-up periods and obtained very similar VE results. Still, we acknowledge the fact that the addition of just a few unreported deaths to the vaccinated individuals would have reduced our VE estimates, in particular for pneumonia deaths.

We used a matched case-control analysis instead of a cohort survival analysis in order to avoid the immortal time bias.^[21, 22] This type of bias, which favours the intervention group, would have happened if we had analysed our data as a cohort, because our outcomes could only have occurred in the vaccinated children if they had survived or had not had any pneumonia hospitalizations until their first vaccination. Vaccinated children would have a biased survival advantage—free from any outcomes—over the unvaccinated ones. The nested case-control design was able to avoid such problem, because cases were matched on analysis time to controls. Irrespective of vaccination status, it was guaranteed by design that cases and matched controls had been, by the time they were selected and their vaccination status was assessed, followed for an equal period of time.

However, other sources of bias might still have affected our VE estimates. Some children vaccinated in 2010 were misclassified as unvaccinated, at least for some time during their follow-up period. This misclassification probably affected less than 10% of the 2010 birth cohort and would tend to bias the measured estimate of VE towards the null.^[11] Additionally, as an observational study that depended on routinely collected data, there might be residual confounding, despite the fact that our estimates were adjusted for the few covariates present in the live-birth database. We chose the cohort born in 2010 as our external comparison group from which most unvaccinated individuals were selected, because we believed that this cohort would be very similar in all respects to the cohort born in 2011, including in characteristics such as health care seeking behavior and access to health care. There was a strong earthquake in Chile in 2010, which has probably reduced the number of available hospital beds in the affected areas. However, Chile has a widespread network of public hospitals, so that the hospitals from the surrounding areas were capable of coping with the increased burden, and the overall number of pneumonia hospitalizations is not likely to have been affected by the earthquake. Because of this, we made the pre-hoc decision not to exclude the areas affected by the earthquake from our analysis.

This nationwide study was only possible in Chile because the country had invested in having strong surveillance and quality health information systems. The availability of case-based databases, which are easily merged by the presence of a common unique individual identifier number, should be encouraged in other countries. Moreover, case-based vaccination databases which to date have not been implemented in many low and middle-income countries, have multiple uses: from providing the means for the assessment of vaccine effectiveness, as in this study, to providing the means for the assessment of vaccine safety, supporting public health interventions to increase coverage and compliance, determining vaccination status to inform decisions by clinicians, schools and the health care system, and of course contributing to vaccine management and accountability. All of these are invaluable information in the context of the introduction of new vaccines to NIPs.^[23]

In conclusion, PCV10 vaccination substantially reduced, in the target age group, the number of hospitalizations due to pneumonia and deaths due to pneumonia and to all-causes in Chile, as measured 3 years after vaccine introduction. Our findings also reinforce the importance of having quality health information systems for measuring VE.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: ALB CMT LHO JD. Performed the experiments: ALB ST JD. Analyzed the data: ALB ST GPA. Contributed reagents/materials/analysis tools:

AA MTV RDA JCH PA PP CRM. Wrote the paper: ALB JA GPA LHO. Interpretation of results: AA MTV RDA JCH PA PP CRM ALB JD ST CMT LHO GPA CMT.

References

- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007; 369(9568):1179–86. Epub 2007/04/10. doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)60564-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60564-9) PMID: [17416262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416262/)
- De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008; 27(11):963–8. Epub 2008/10/11. doi: [10.1097/INF.0b013e31817c7f76f](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31817c7f76f) PMID: [18845982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18845982/)
- Jardine A, Menzies RI, McIntyre PB. Reduction in hospitalizations for pneumonia associated with the introduction of a pneumococcal conjugate vaccination schedule without a booster dose in Australia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010; 29(7):607–12. Epub 2010/07/01. PMID: [20589980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20589980/)
- Simonsen L, Taylor TH, Young-Xu Y, Haber M, May L, Klugman KP. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *mBio*. 2011; 2(1):e00309–10. Epub 2011/01/26. doi: [10.1128/mBio.00309-10](https://doi.org/10.1128/mBio.00309-10) PMID: [21264063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21264063/); PubMed Central PMCID: [PMC3025524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3025524/)
- Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff WP, Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012; 54(12):1765–73. PMID: [22423134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22423134/)
- Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJ, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerging infectious diseases*. 2013; 19(4):589–97. doi: [10.3201/eid1904.121198](https://doi.org/10.3201/eid1904.121198) PMID: [23628462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23628462/); PubMed Central PMCID: [PMC3647414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3647414/)
- Palma AA, Kilpi TM, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Toropainen M, Nuorti JP, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine and Clinically Suspected Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics*. 2015; 136(1):e22–7. Epub 2015/06/17. doi: [10.1542/peds.2015-0458](https://doi.org/10.1542/peds.2015-0458) PMID: [26077477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077477/)
- Jokinen J, Rinta-Kokko H, Sira L, Palma AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children—a population-based study. *PloS one*. 2015; 10(3):e0120290. Epub 2015/03/18. doi: [10.1371/journal.pone.0120290](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120290) PMID: [25781031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25781031/); PubMed Central PMCID: [PMC4364013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4364013/)
- World Health Organization. Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services; 2012.
- King C, Beard J, Crampin AC, Costello A, Mwansambo C, Cunliffe NA, et al. Methodological challenges in measuring vaccine effectiveness using population cohorts in low resource settings. *Vaccine*. 2015; 33(38):4748–55. Epub 2015/08/04. doi: [10.1016/j.vaccine.2015.07.062](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.062) PMID: [26235370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26235370/)
- Rodríguez LC, Smith PG. Use of the case-control approach in vaccine evaluation: efficacy and adverse effects. *Epidemiol Rev*. 1999; 21(1):56–72. Epub 1999/10/16. PMID: [10520473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10520473/)
- Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Moulton LH, Chaisson RE, Cavalcante SC, et al. Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. *American journal of epidemiology*. 2008; 168(11):1326–32. Epub 2008/10/14. doi: [10.1093/aje/kwn249](https://doi.org/10.1093/aje/kwn249) PMID: [18449301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18449301/); PubMed Central PMCID: [PMC2638543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2638543/)
- Lanata CF, Rudan I, Boschi-Pinto C, Tomaskovic L, Cheria T, Weber M, et al. Methodological and quality issues in epidemiological studies of acute lower respiratory infections in children in developing countries. *International journal of epidemiology*. 2004; 33(6):1362–72. Epub 2004/05/29. doi: [10.1093/ije/dyh229](https://doi.org/10.1093/ije/dyh229) PMID: [15166188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166188/)
- Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014; 33 Suppl 2:S140–51. Epub 2013/12/18. doi: [10.1097/inf.0000000000000082](https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000082) PMID: [24336056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24336056/); PubMed Central PMCID: [PMC3944478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3944478/)
- Grijalva CG, Griffin MR. Population-based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. Expert review of vaccines. 2008; 7(1):83–95. Epub 2008/02/07. doi: [10.1586/14760584.7.1.83](https://doi.org/10.1586/14760584.7.1.83) PMID: [18251696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18251696/)
- Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Klugman KP. The impact of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine on the public health burden of pneumonia in HIV-infected and -uninfected children. *Clinical*

- infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005; 40(10):1519–20.
17. Hansen J, Black S Fau—Shinefield H, Shinefield H Fau—Cherian T, Cherian T Fau—Benson J, Benson J Fau—Fireman B, Fireman B Fau—Lewis E, 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. PMID: [16940833](#)
 18. Klugman KP, Chien YW, Madhi SA. Pneumococcal pneumonia and influenza: a deadly combination. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 3:C9–C14. PMID: [19683658](#). doi: [10.1016/j.vaccine.2009.06.007](#)
 19. Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa VJ, Brandileone MC, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiania, Brazil. *Vaccine*. 2012; 30(10):1901–9. Epub 2011/12/20. PMID: [22178522](#).
 20. Valenzuela MT, Seoane M, Canals A, Pidal P, Hormazabal JC, Araya P, et al. [Laboratory surveillance of Streptococcus pneumoniae from invasive disease, Chile 2007–2012]. *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*. 2014; 31(6):651–8. Epub 2015/02/14. doi: [10.4067/s0716-10182014000600002](#) PMID: [25679919](#).
 21. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *American journal of epidemiology*. 2008; 167(4):492–9. Epub 2007/12/07. doi: [10.1093/aje/kwm324](#) PMID: [18056625](#).
 22. Levesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010; 340:b5087. Epub 2010/03/17. doi: [10.1136/bmj.b5087](#) PMID: [20228141](#).
 23. Groom H, Hopkins DP, Pabst LJ, Murphy Morgan J, Patel M, Calonge N, et al. Immunization information systems to increase vaccination rates: a community guide systematic review. *Journal of public health management and practice: JPHMP*. 2015; 21(3):227–48. Epub 2014/06/10. doi: [10.1097/pph.000000000000069](#) PMID: [24912082](#).

