

IMPACTO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA NA REDUÇÃO DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR PNEUMONIA EM CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS, UMA REVISÃO LITERÁRIA.

AUTORES

ROBELO NETO, Wilson Mantovani

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

EL HASSAN, Soraia

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A doença pneumocócica é a principal causa de morte evitável por vacina, sendo o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) responsável por 11% de todas as mortes em crianças com idade inferior a cinco anos no mundo. Considerando a carência de evidências acerca do impacto da vacina pneumocócica conjugada (PCV10) na pneumonia em crianças e tendo em vista a necessidade de integrar diferentes aspectos relacionados à mensuração do impacto da introdução de uma vacina em uma determinada região, o presente estudo teve como objetivo analisar o impacto da PCV10 nas internações hospitalares por pneumonia em crianças de 0 a 4 anos de idade. Em relação ao período avaliado, foram selecionados dois anos anteriores à inclusão da PCV10, o ano da implantação e os nove anos posteriores. Observamos através da análise literária, que após a inclusão da vacina PCV10, no calendário vacinal, houve redução nas taxas de internações por pneumonia. Concluiu-se que a vacina reduziu dentro da relação hospedeiro parasita a ocorrência de pneumonia, mostrando, portanto, efeito protetor.

PALAVRAS - CHAVE

Vacina Pneumocócica. Criança. Pneumonia. Hospitalização.

.ABSTRACT

Impact of the Pneumococcal conjugate vaccine on reducing hospital admissions due to pneumonia in children under five years of age, a literature review.

Pneumococcal disease is the leading cause of vaccine-preventable death, with *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) responsible for 11% of all deaths in children under the age of five worldwide. Considering the lack of evidence regarding the impact of the pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) on pneumonia in children and taking into account the need to integrate different aspects related to measuring the impact of introducing a vaccine in a given region, the present study aimed to analyze the impact of PCV10 on hospital admissions for pneumonia in children aged 0 to 4 years. Regarding the period evaluated, two years prior to the inclusion of PCV10, the year of implementation and the nine subsequent years were selected. We observed through literary analysis that after the inclusion of the PCV10 vaccine in the vaccination schedule, there was a reduction in hospitalization rates for pneumonia. It was concluded that the vaccine reduced the occurrence of pneumonia within the host-parasite relationship, therefore showing a protective effect.

Key-Words: Pneumococcal Vaccine. Kid. Pneumonia. Hospitalization.

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CID-10	- Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (10ª revisão)
DATASUS	- Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DPI	- Doença Pulmonar Intersticial
DPNI	- Doenças Pneumocócicas Não-Invasivas
H1N1	- Influenza A
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PAC	- Pneumonia Adquirida na Comunidade
PCV 7	- Vacina Pneumocócica Conjugada 7 Valente
PCV 10	- Vacina Pneumocócica Conjugada 10 Valente
PCV 13	- Vacina Pneumocócica Conjugada 13 Valente
PNI	- Programa Nacional de Imunizações
SIH/SUS	- Sistema de Informações do Sistema Único de Saúde
SI-PNI	- Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações
SUS	- Sistema Único de Saúde

1. INTRODUÇÃO

A doença pneumocócica é a principal causa de morte evitável por vacina, sendo o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) responsável por 11% de todas as mortes em crianças com idade inferior a cinco anos no mundo (JROUNDI *et al.*, 2017). A pneumonia responde por aproximadamente 800.000 mortes ao ano, principalmente em países de baixa renda, sendo o pneumococo a causa mais comum. A otite média aguda é a infecção bacteriana mais frequente na faixa etária pediátrica sendo causada principalmente por *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (JROUNDI *et al.*, 2017) com consequente redução da prevalência com o uso de vacinas pneumocócicas.

A pneumonia na infância pode ocorrer por diversas etiologias, contudo a principal, no contexto epidemiológico mundial, refere-se às de causa bacteriana. Entre os agentes bacterianos mais comuns no desenvolvimento de pneumonias adquiridas na comunidade pode-se destacar o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*. O *Streptococcus pneumoniae* ou pneumococo diz respeito a uma bactéria gram-positiva, capsulada, a qual possui 97 sorotipos que são imunologicamente diferentes e de relevância epidemiológica na distribuição de doenças pneumocócicas invasivas e de doenças pneumocócicas não-invasivas (DPNI) (JARDIM; PINHEIRO; OLIVEIRA, 2007). A pneumonia trata-se de uma infecção do trato respiratório inferior, esta infecção envolve as vias aéreas e o parênquima, e pode se apresentar com ou sem solidificação dos espaços alveolares. Sabe-se que a pneumonia em geral é vista como uma causa de morte evitável através de medidas simples e de baixo custo, sem necessitar de altos recursos tecnológicos para diagnosticar e tratar, mas ainda é uma das doenças que causam grande número de internações e mortes em crianças no Brasil e no mundo. Para prevenir as doenças na área da saúde pública, as vacinas têm um papel de suma importância como medida de prevenção (AMARAL; CUNHA; SILVA, 2000).

Quanto à imunização, esta deve ocorrer em todas as crianças, de acordo com as recomendações propostas pelo Programa Nacional de Imunizações. No caso das doenças pneumocócicas, a vacinação contra o pneumococo tem se revelado uma estratégia importante para a diminuição da incidência desta doença. Neste sentido, a vacina pneumocócica 10-valente, composta por 10 sorotipos do pneumococo foi concedida para uso no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no ano de 2009; em 2010 foi incluída no Programa Nacional de Imunização inicialmente o esquema era composto de 3+1, aos 2, 4, e 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12-15 meses de vida (BRASIL, 2012), sendo alterado em 2016 para duas doses, aos 2 e 4 meses e uma dose de reforço (BRASIL, 2015). Em muitos países a vacina pneumocócica conjugada (PCV10) mostrou eficácia na redução da doença pneumocócica como no Chile (CONSTENIA, 2008), Peru (GOMES *et al.*, 2013), Uruguai (PÍREZ *et al.*, 2014) e México (ESPINOSA-DE LOS MONTEROS *et al.*, 2010), no entanto depende da ocorrência da doença bem como dos sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* circulantes. Portanto as mudanças no comportamento da doença ao longo do tempo e alterações dos sorotipos circulantes, não se esquecendo da existência de outras vacinas como PCV13, ressaltam não só a importância da identificação dos sorotipos circulantes, mas também da avaliação da distribuição das doenças pneumocócicas, entre elas a pneumonia (DOMINGUES *et al.*, 2014).

Considerando a carência de estudos na região em evidência, acerca do impacto da vacina pneumocócica conjugada (PCV10) na pneumonia em crianças e tendo em vista a necessidade de integrar diferentes aspectos relacionados à mensuração do impacto da introdução de uma vacina em uma determinada região, o presente estudo teve como objetivo analisar o impacto da PCV10 nas internações hospitalares por

pneumonia em crianças de até 1 ano e de 1 a 4 anos, em Presidente Prudente, Brasil, no período entre 2008 a 2019.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Conforme dados da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2007), as pneumonias dizem respeito a doenças inflamatórias agudas ou crônicas de causa infecciosa que atingem vias aéreas e o parênquima, tendo, ou não, consolidação de espaços alveolares, ocorrendo por vírus, bactérias, fungos ou outros fatores que conduzam a uma inflamação ou infecção do aparelho respiratório.

De acordo com Salata (2020), a pneumonia pode ocorrer por vários microrganismos e a mesma depende da quantidade de inoculo do patógeno, do grau de patogenicidade do agente infeccioso e da integridade de defesas do hospedeiro. A associação de tais fatores, característicos do hospedeiro e do agente infectante, pode propiciar, ou não, a ocorrência da pneumonia. A infecção da pneumonia classifica-se embasada em como é adquirida, podendo ser caracterizada como pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia hospitalar ou pneumonia por aspiração (CORRÊA *et al.*, 2009).

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é conceituada como uma infecção aguda do parênquima pulmonar adquirida por transmissão na comunidade e discordando da adquirida no hospital, apresenta-se clinicamente na comunidade ou nas primeiras 48 ou 72 horas após a internação (JARDIM; PINHEIRO; OLIVEIRA, 2007). A pneumonia adquirida na comunidade é de grande relevância na saúde pública e causa de mortalidade e morbidade em diversas faixas etárias e, conforme dados da Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein (2014), em crianças é uma causa de suma importância de morbimortalidade no mundo, especialmente em países em desenvolvimento.

A ocorrência reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é de 156 milhões de casos de pneumonia por ano em crianças menores de cinco anos. Nos países desenvolvidos a ocorrência anual é de 33 por 10.000 crianças menores de cinco anos. No Brasil representa uma das cinco principais causas de morte em menores de cinco anos.

A sintomatologia da pneumonia pode diferenciar de um paciente para outro, oscilando conforme a idade, estado clínico da pessoa e com o agente infeccioso. O diagnóstico embasa-se na presença de sintomas da doença aguda no trato respiratório inferior, achados focais no exame do tórax e manifestações sistêmicas (JARDIM; PINHEIRO; OLIVEIRA, 2007).

A radiografia do tórax é de suma importância para o diagnóstico como também para a análise da gravidade e identificar complicações como derrame pleural. Sendo também relevante para seguimento e auxiliar na avaliação da resposta ao tratamento. Outros exames podem ser feitos para se obter um diagnóstico mais detalhado, como hemograma, gasometria arterial, hemocultura, proteínas de fase aguda e escarro (PEREIRA, 2004).

Tarantino (2002) relatou que entre as infecções respiratórias, as pneumonias são uma das principais causas de mortalidade e que estas ocorrem em diversas idades, porém a ocorrência é maior nos primeiros anos de vida.

Conforme dados da OMS, com relação às causas de morte em crianças menores de cinco anos, na América a pneumonia corresponde à terceira causa de morte, com 12% de casos e na Europa o percentual é de 12%, sendo a quarta causa de óbito. Na África está em segundo lugar com 21% dos casos. Segundo a OMS há uma ampliação na proporção de óbitos por pneumonia nas regiões que possuem um sistema de saúde ineficaz. Mukai *et al.* (2004) relatou que no ano de 2005 no Brasil, conforme dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), foram internadas aproximadamente 130 mil crianças com idade inferior a um ano de idade, destas, 18 mil foram diagnosticadas com pneumonia, com custo ao Sistema Único de Saúde (SUS) da quantia de R\$ 86 milhões.

A classificação do agente etiológico ainda é um dos grandes desafios em relação à pneumonia, sendo designado em menos de 25% das crianças internadas em países desenvolvidos. Meios diagnósticos refinados estão sendo criados, mas com custo elevado, inviabilizando o uso rotineiro. A etiologia da pneumonia está vinculada especialmente com agentes infecciosos, como vírus e bactérias. A ocorrência da pneumonia bacteriana parece ser maior em países em desenvolvimento, correspondendo aos casos mais graves, os quais requerem internação, por outro lado, pesquisas realizadas nos países desenvolvidos demonstram a importância da infecção viral (BRITO; BEZERRA; BRITO, 2006).

Levando em conta que a doença pneumocócica é a principal causa de morte evitável por vacina e sendo o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) responsável por 11% de todas as mortes em crianças com idade inferior a cinco anos no mundo, destaca-se a importância das vacinas pneumocócicas.

No ano de 1911, Sir Almroth Wright, desenvolveu a primeira vacina para prevenção pneumocócica, preparado extrato bruto de bactérias mortas, na tentativa de reduzir a mortalidade de mineiros no Sul da África (WRIGHT *et al.*, 1914). Em 1940, se iniciou a comercialização de vacinas polissacarídicas, após a descoberta que anticorpos contra polissacarídeos da superfície capsular eram protetivos. Com o advento dos antibióticos esta vacina falhou comercialmente (AUSTRIAN, 1999). Levando em conta a morbidade significativa da pneumonia, bem como sua taxa de mortalidade, apesar do uso de antibióticos, em 1977, nos Estados foi aprovada uma reformulação da vacina polissacarídica conjugada a uma proteína, o que leva a uma ativação da resposta imune adquirida pela interação Linfócitos T-B, com memória imunológica, contendo 14 dos mais de 90 sorotipos de pneumococos que circulavam no país (responsáveis por cerca de 80% das infecções invasivas) (SHAPIRO, 2012). A formulação polissacarídica atual (não conjugada), contendo 23 sorotipos de pneumococos foi introduzida em 1983. Não conjugada a proteínas induz ativação T independente, e deve ser repetida a cada cinco anos (SHAPIRO, 2012).

Após a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas houve uma redução global da morbidade e mortalidade devido ao pneumococo. A vacina 7valente (PCV 7), foi introduzida em 2000, e atualmente as vacinas com cobertura para 10 e 13 sorotipos são as utilizadas, PCV 10 e PCV13 respectivamente, em crianças no esquema de multidoses e incluídas no programa nacional de imunização de 135 países, inclusive no Brasil (INTERNATIONAL VACCINE ACCESS CENTER, 2016).

Nos Estados Unidos, com a introdução em 2000 no calendário vacinal de rotina, da primeira vacina pneumocócica conjugada PCV 7, houve redução na incidência de doenças pneumocócicas e na prevalência no transporte nasofaríngeo, tanto nas crianças vacinadas como nas não vacinadas e nos adultos (efeito rebanho).

Este efeito protetivo indireto se deve à vacinação reduzir o risco da colonização pelos sorotipos presentes na vacina que deixam de circular (MYINT *et al.*, 2013).

O Brasil incluiu a PCV 10 no seu calendário nacional de vacina em 2010, levando ao redor de dois anos para atingir uma cobertura total, atualmente as vacinas 10 valente (PCV 10) e 13 valente (PCV 13) são utilizadas (SCHUCK–PAIM; TAYLOR; ALONSO, 2019).

Em recente estudo brasileiro, realizado por Domingues *et al.* (2014) avaliou a efetividade da PCV 10 contra a doença pneumocócica no Brasil, através de uma análise caso-controle pareado observando dez estados, os quais representaram 66,3% da população brasileira. Os resultados demonstraram uma eficácia de 83,8% para os casos de Doença Pulmonar Intersticial (DPI) por tipos vacinais, chegando a 96,4% para os indivíduos que completaram o esquema vacinal. Ficou evidenciado também uma efetividade de 77,9% para os casos de DPI por tipos “relacionados” (19A) – aqueles que não faziam parte da formulação e que poderia ser conferida imunidade cruzada pela PCV10 (DOMINGUES *et al.*, 2014).

Ainda é válido citar pesquisas envolvendo a mesma correlação, Silva *et al.* em 2016, constataram em sua pesquisa realizada na região de Alfenas – MG, que os resultados obtidos sugerem a efetividade da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) na prevenção de casos graves da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em crianças menores de um ano, observando uma redução de 19% nas PAC em crianças menores de um ano se comparados 2007-2009 (período pré-vacinal) e 2011 – 2013 (período pós vacinal) nos 26 municípios da região de Alfenas.

Em pesquisa publicada em 2017, Gouveia *et al.* (2016), observou que em Portugal, no período de 2015, comparado ao período não vacinal de 2014, houve uma redução de 5726 infecções por pneumonia naquele país e 130 mortes, além de uma economia de € 397.27, considerando em seu trabalho a efetividade da vacinação.

Kupek e Vieira (2016) fizeram trabalhos semelhantes no estado de Santa Catarina em 2016, evidenciando a eficácia da vacina pneumocócica 10 – valente onde se verificou uma redução média da taxa de mortalidade, por pneumonia em menores de um ano de 11%, após quatro anos da implantação da vacina como rotina no Programa Nacional de Imunizações e também implicando reduções nas taxas de internação no estado de 23,3% em menores de 1 ano e de 8,4% em crianças com idade entre 1 e 4 anos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O método empregado para a realização deste estudo foi uma revisão da literatura baseada em materiais encontrados nas seguintes bases de dados: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed. Foi feita a análise qualitativa e revisões sistemáticas em livros e artigos publicadas sobre o tema a fim de elucidar os aspectos determinantes para a aquisição de conhecimentos sobre o tema estudado. Optou-se por estas bases de dados e biblioteca por entender que abrangem a temática abordada. A busca ocorreu no período entre janeiro e dezembro de 2021, sendo usada como estratégia de busca os seguintes descritores: Vacina Pneumocócica. Criança. Pneumonia. Hospitalização. Outro critério também utilizado foi o ano de publicação dos estudos e artigos, onde os mais recentes foram priorizados em relação aos mais antigos, artigos que apresentavam pesquisas originais, metanálises, livros digitais e publicações na Língua Portuguesa. Os estudos

duplicados ou sem critérios de fontes de dados e textos não científicos, tais como: blogs, sites não indexados ou sem vínculo científico, foram descartados por não atender aos critérios deste estudo e aos critérios de busca.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo permitiu identificar o impacto da PCV10 na redução das taxas de internação por pneumonia, sendo essa mais acentuada na população com idade até 1 ano de idade.

No ano de 2016, um estudo realizado em Minas Gerais, mostrou variações regionais e uma redução de 19% nas pneumonias adquiridas em crianças menores de um ano residentes em Alfenas, na comparação dos períodos entre 2007 a 2009 e 2011 a 2013, antes e após a inclusão da PCV10 respectivamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2007).

O I Consenso Brasileiro sobre pneumonia, já destacou taxas mais elevadas de internação por pneumonia nas crianças com idade inferior a 1 ano, com predomínio nos menores de 6 meses, portanto faixa etária que se preconiza concentrar medidas preventivas, entre elas a vacinação (SALATA, 2020).

O Programa Nacional de Imunização, desde 2010, busca o controle das doenças causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, e para o alcance de tal objetivo a cobertura vacinal deve ser superior a 95% (CORRÊA *et al.*, 2009).

Podemos destacar a inclusão da vacina Pneumocócica 10 - Valente (Pneumo10) ao calendário vacinal do Sistema Público de Saúde, como o marco determinante para o decréscimo desta taxa de internações por Pneumonia.

É indiscutível a importância da vacinação nos primeiros anos de vida, ainda mais quando observado como neste caso, que se observa a nítida relação entre a taxa de internações e o número de doses nesta população em questão. Logo, o impacto da vacinação foi e é eficiente.

Domingues *et al.* (2014) já teriam demonstrado que a vacina PCV10 mostra a eficácia de reduzir a incidência da pneumonia mais grave no Brasil de 83,9% causada por sorotipos vacinais, seu efeito na redução das internações depende muito da cobertura vacinal, observando assim, a eficiência da cobertura vacinal se reflete com a diminuição das internações como observado na população em questão. Também devemos levar em conta que as formas mais graves de pneumonia também são reflexo da falta de acesso aos serviços de saúde especializados para diagnóstico adequado e tratamento a tempo, o que pode também ter contribuído para o sucesso do decréscimo das taxas de internação. Uma análise de dados ambulatoriais ou um estudo sobre a taxa de mortalidade pode revelar esta relação.

Embora o impacto da vacina pneumocócica venha se mostrando positivo no controle da pneumonia no Brasil e em outros países da América Latina como Argentina, Uruguai e Chile, devemos sempre avaliar os sorotipos que compõe a vacina, pois constantemente, existem variações e evoluções mutagênicas das espécies.

A efetividade vacinal observada em trabalhos publicados varia de 31% a 89%, dependendo principalmente dos sorotipos de pneumococo predominantes, mas sua efetividade é baixa em lugares onde menos de 70% dos sorotipos circulantes estão presentes na vacina. Além disso, a vacina foi altamente custo-efetiva. Uma revisão sistemática do período 1990-2006 estimou que a vacina poderia ter evitado um total de 678.161 casos de otite média aguda, 175.932 de pneumonia e 2.768 casos de septicemia e meningite pneumocócicas em crianças menores de 5 anos de idade na América Latina e no Caribe. Anualmente, poderiam ter sido evitadas 9.478 mortes

com a vacina PCV7, que poderia salvar 0,9 vida por mil crianças vacinadas e evitar um caso de doença pneumocócica para cada 80 crianças vacinadas.

É preciso destacar também que o registro de internações por pneumonia pode ser influenciado por outras infecções de vias aéreas não prevenidas pela vacina PCV10, tais como a influenza A (H1N1) que pode originar um quadro de pneumonia. Uma análise mais profunda de quadros de pneumonia associados a outras doenças pode esclarecer tal fato.

Aqui, neste presente estudo, não avaliamos caso a caso das internações apresentadas, portanto, erros de diagnósticos, preenchimento incorretos de prontuários entre outros aspectos não foram considerados pelo presente estudo, que se ateve somente aos dados oferecidos pelos meios oficiais do Ministério da Saúde, cabendo a cada serviço médico a veracidade de tal.

A inclusão da vacina PCV10, não tem o intuito de eliminar a pneumonia pelo *Streptococcus pneumoniae*, mas sim reduzir as taxas de internação por pneumonia, ou seja, reduzir a morbidade e a mortalidade pela doença, conforme se demonstrou ao longo dos anos do estudo.

Tendo sido ponderadas as limitações, a utilização das fontes referenciadas de literatura usados neste estudo, remete a uma qualidade razoável das informações, dando credibilidade ao presente estudo.

5. CONCLUSÃO

Com base nas informações coletadas, podemos concluir que a vacinação reduziu significativamente os números de internações de crianças menores de 5 anos de idade, tal constatação se deve ao fato observado que após a inclusão da vacina no calendário vacinal da rede pública, foi observada a redução do número de casos de internação.

Vale ressaltar então a importância de tal prática para a redução da morbidade infantil causada por tal patologia, bem como os custos derivados de cuidados com pacientes doentes, que poderiam ser revertidos em outras áreas necessitadas.

Como conclusão podemos observar que houve redução das internações por pneumonia no período após a inclusão as vacinas PCV10 ou seja, a vacina reduziu dentro da relação hospedeiro parasita a ocorrência de pneumonia, portanto mostrou efeito protetor no sentido de reduzir a incidência de internações por pneumonia.

6. REFERÊNCIAS

AMARAL, J. J. F.; CUNHA, A. J. L. A.; SILVA, M. A. F. S. **Manejo de infecções respiratórias agudas em crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.

AUSTRIAN, R. A brief history of pneumococcal vaccines. **Drugs Aging**, v. 15, supl. 1, p. 1-10, 1999.

BARRY, S. C.; WELSH, A. H. Generalized additive modelling and zero inflated count data. **Ecological Modelling**, v. 157, n. 2-3, p. 179-188, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Sistema de informações em saúde**. DATASUS. Brasília, 2012. Disponível em:

<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359> A1B375C2D0E0F359G19HIJd2L2412M0N&VInclu
de=../site/insaude.php. Acesso em: 03 fev. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Nota Informativa nº 149**, de 7 de dezembro de 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-1492015>. Acesso em: 18 out. 2018.

BRITO, M. C. A.; BEZERRA, P. G. M.; BRITO, R. C. C. M. **Infecções respiratórias agudas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

CONSTENIA C. O. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. **Rev Panam Salud Pública**, v. 24, n. 2, p. 101-112, ago. 2008.

CORRÊA, R. A. *et al.* Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes. **J Bras Pneumol.**, v. 35, n. 6, p. 574-601, 2009.

DOMINGUES, C. M. *et al.* Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. **Lancet Respir Med.**, v. 2, n. 6, p. 464-471, jun. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726406/>. Acesso em: 29 maio 2020.

ESPINOSA-DE LOS MONTEROS, L. E. *et al.* Reemplazo de serotipos de Streptococcus pneumoniae en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México. **Salud Publica Mex.**, v. 52, n. 1, p. 4-13, ene-feb. 2010.

GOMES, J. A. *et al.* O. Cost-effectiveness and cost utility analysis of three pneumococcal conjugate vaccines in children of Peru. **BMC Public Health**, v. 13, p. 1025, oct. 2013. Disponível em: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-1025>. Acesso em: 28 maio 2020.

GOUVEIA, M. *et al.* Cost-effectiveness of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children in Portugal. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 36, n. 8, p. 782-787, august 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2017/08000/Cost_effectiveness_of_the_13_valent_Pneumococcal.17.aspx. Acesso em: 22 ago. 2020.

INTERNATIONAL VACCINE ACCESS CENTER (IVAC). Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. **State of PCV use and impact evaluations: a strategic gap analysis of the global evidence from published and ongoing impact studies evaluating routine PCV use**. 2016. Disponível em: https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2018/05/PCVImpactAnalysis_PublicVersion_2017feb28.pdf. Acesso em: 4 dec. 2018.

JARDIM, J. R.; PINHEIRO, B. V.; OLIVEIRA, J. A. de. Como diagnosticar e tratar a pneumonia adquirida na comunidade. **RBM - Revista Brasileira de Medicina**, p. 237-241, 2007.

JROUNDI, I. *et al.* Streptococcus pneumoniae carriage among healthy and sick pediatric patients before the generalized implementation of the 13-valent pneumococcal vaccine in Morocco from 2010 to 2011. **Journal of Infection and Public Health**, v. 10, n. 2, p. 165-170, mar./abr. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034116300119>. Acesso em: 27 maio 2020.

KUPEK, E.; VIEIRA I. L. V.; O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução da mortalidade por pneumonia em crianças menores de um ano em Santa Catarina, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 3, abr. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2016.v32n3/e00131414/>. Acesso em: 22 ago. 2020.

MUKAI, A. O. *et al.* Análise espacial das internações por pneumonia na região do Vale do Paraíba (SP). **J Bras Pneumol.**, v. 35, n. 8, p. 753-758, out. 2004.

MYINT, T. T. H. *et al.* The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. **Advances in Therapy**, v. 30, p. 127-151, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-013-0007-6>. Acesso em: 29 maio 2020.

PEREIRA, C. A. C. Diretrizes para pneumonias adquiridas na comunidade em adultos imunocompetentes. **J Bras Pneumol.**, v. 30, supl. 4, p. S1-S24, 2004.

PERPEROGLOU, A., EILERS, P.H.C. Penalized regression with individual deviance effects. **Comput Stat**, n. 25, p.341–361, 2010.

PÍREZ, M. C. *et al.* Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. **Pediatr Infect Dis.**, v. 33, n. 7, p. 753-759, jul. 2014. Disponível em: <https://insights.ovid.com/pediatric-infectious-disease/pidj/2014/07/000/changes-hospitalizations-pneumonia-universal/18/00006454>. Acesso em: 27 maio 2020.

SALATA, T. **Patologia:** doenças pulmonares, gastrointestinais e renais. Disponível em: www.ebah.com.br/content/ABAAAuoYAB/patologia?part=2. Acesso em: 28 maio 2020.

SCHUCK–PAIM, C.; TAYLOR R. J.; ALONSO W. J. Effect of pneumococcal conjugate vaccine introduction on childhood pneumonia mortality in Brazil: a retrospective observational study. **Lancet Glob Health**, v. 7, p. e249-256, 2019.

SHAPIRO, E. D. Prevention of pneumococcal infection with vaccines an evolving story. **JAMA**, v. 307, n. 8, feb. 2012.

SILVA, S. R. *et al.* Impacto da vacina antipneumocócica 10-valente na redução de hospitalização por pneumonia adquirida na comunidade em crianças. **Revista Paulista de Pediatria**, p. 418-424, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rpp/v34n4/pt_0103-0582-rpp-34-04-0418.pdf. Acesso em: 22 ago. 2020.

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA HOSPITAL ALBERT EINSTEIN. **Pneumonia adquirida na comunidade em crianças e adolescentes.** 2014. Disponível em: <http://www.pubdiretrizes.einstein.br/download.aspx?ID=%7B4ED2E1FE-600C4495-B2AB>. Acesso em: 30 maio 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica e Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria. **J Bras Pneumol.**, v. 33, supl. 1S, p. S1-S50, 2007.

TARANTINO, A. B. **Doenças pulmonares**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

TRIEPEI, G. *et al.* Selection bias and information bias in clinical research. **Nephron Clin Pract**, v. 115, n. 2, p. 94-99, 2010.

VIEIRA I. L. V.; KUPEK, E. Impacto da vacina pneumocócica na redução das internações hospitalares por pneumonia em crianças menores de 5 anos, em Santa Catarina, 2006 a 2014. **Epidemiol, Serv. Saúde**, v. 27, n. 4, nov. 2018. Disponível em: <https://scielosp.org/article/ress/2018.v27n4/e2017378/>. Acesso em: 22 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. **Vaccine**, v. 30, p. 4717-4718, 2012.

WRIGHT, A. E. *et al.* Observations on prophylactic inoculation against pneumococcus infection and on the results which have been achieved by it. **Lancet**, v. 183, p. 1-95, 1914.