



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Efetividade de vacinas contra a hospitalização por doença respiratória aguda baixa em crianças indígenas guarani menores de cinco anos no Sul e Sudeste do Brasil”

por

Lalita Paiva Santos

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Andrey Moreira Cardoso

Rio de Janeiro, maio de 2014.

Esta dissertação, intitulada

“Efetividade de vacinas contra a hospitalização por doença respiratória aguda baixa em crianças indígenas guarani menores de cinco anos no Sul e Sudeste do Brasil”

apresentada por

Lalita Paiva Santos

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Prof. Dr. José Cerbino Neto

Prof. Dr. Andrey Moreira Cardoso – Orientador

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus queridos primos Metinho e Dedé que foram cedo demais durante este processo, porém me mostraram que temos sempre que continuar, mesmo diante das dificuldades e deixaram também em cada um dos que os conheceram o sentimento de gratidão por ter convivido com espíritos de grande bondade.

Dedico também a Marcela, mais uma prima que partiu durante este trabalho, entretanto me deixou com a certeza que o importante na vida é ser feliz, dure o tempo que durar.

Dedico também aos indígenas que fizeram com que eu me apaixonasse por suas causas, principalmente as crianças que trazem importantes ensinamentos apenas em um olhar.

E por fim dedico este trabalho a todos aqueles que têm a sabedoria adquirida com as experiências da vida e não apenas em sistemas de ensino ou livros.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Vi, amor da minha vida, pois só ele para saber como é me aguentar durante este mestrado. Agradeço por você ser o meu amor, meu companheiro, tão solícito e compreensivo, mas acima de tudo por apostar comigo neste projeto de fazer o mestrado e por compartilharmos tantos sonhos juntos.

Agradeço ao meu pai por todos os incentivos durante toda a vida, mas principalmente nos estudos, foi por você e com seu incentivo que pude alçar voos maiores.

Agradeço a minha mãe por todo o apoio e otimismo que sempre me fizeram ir além.

Agradeço também a minhas irmãs Jah e Ninoca por todo apoio incondicional, pela paciência quando eu esbravejava, quando reclamava, quando queria desistir, pois não aguentava mais. Vocês sempre estiveram presentes, mesmo à distância, para me dar forças, muito obrigada!

Agradeço a Maíninha e agora ao Nitai e Naiá, meus queridos sobrinhos, por tornar minha vida mais alegre e colorida!

Agradeço também com toda admiração ao meu orientador Andrey, que acima de tudo é um amigo. Levarei comigo as boas lembranças, conselhos e ensinamentos. Obrigada por estar sempre ao meu lado neste momento de crescimento, nos momentos de dificuldade e de alegria, sempre me incentivando a ir além, mas também me cobrando, para que eu pudesse descobrir que eu sou capaz de superar limites, muito obrigada por tudo!

Não poderia deixar de agradecer a Doni, querida amiga e primeira orientadora nestes passos acadêmicos, muito obrigada por todo carinho, sempre!

Agradeço a minha família de Ibiá e do RJ, por todo apoio e por poder compartilhar com vocês dos momentos de alegria e tristeza. Muito obrigada a todos!

Madrinha obrigada sempre por ser minha segunda mãe e por ser tão forte, assim como o padrim Alonso.

Kit muito obrigada pelo carinho, boas conversas, boas risadas e amizade!

Gabriel obrigado por representar a família mais perto de mim, pelas ótimas conversas, pelas ideias compartilhadas, pelos eventos, enfim, obrigada por muito! (some não!)

Tia Margareth um obrigado especial por você ser tão fofa com as palavras e carinhosa, te adoro!

Em especial eu agradeço a minha terapeuta Márcia, pois ela foi fundamental neste processo, a que mais escutou as reclamações, as dúvidas e os medos, e acolheu todas elas com muito carinho e me mostrava como dar conta de todas elas.

Muito obrigada aos amigos da Casa Espírita Paz e Luz, vocês foram muito importantes não só neste, mas em vários outros momentos, me ensinaram muito e me acolheram sempre!

Obrigada a Cris Cretton por me acolher tantas vezes e por comemorar comigo as pequenas vitórias!

Obrigada Livia pelas boas conversas e pelo papel de irmã, quando as minhas não podiam estar presentes. Obrigada Marola, pelos bons momentos, pela alegria e ensinamentos.

Obrigada Zé por todos carinho e apoio e Eliana, muito obrigada por me transmitir paz, me escutar e me entender, pelas ótimas conversas, enfim obrigada por tudo!

Padrim Henrique e Leonor, obrigada pelos bons momentos, boas conversas, viagens...

Padrim Carlos e Ana, vocês também sempre foram uma fonte de inspiração neste mestrado, obrigada pelo carinho de sempre e pelas ótimas conversas.

Aos Pereiras eu dedico toda a minha admiração, pessoas fortes, que sabem se levantar das rasteiras da vida e dar a volta por cima e o mais importante, unidos, quanto mais tombo mais se unem, admiro muito vocês!

Obrigada aos Crettons por todo apoio e carinho, desde sempre!

Um obrigado mais que especial aos meus colegas de mestrado Barbara, Lucélia, Melissa e Paulo, muito obrigada por estarem ao meu lado, vocês fizeram este mestrado ficar muito mais agradável, obrigada pelos estudos juntos (principalmente nos finais de semana e feriados), pelos momentos de chutar o balde (raríssimos rs), pela compreensão, por lutarmos juntos pela causa indígena, pelas conversas, por tudo! Sem vocês eu não sei se chegaria até aqui. Nós seremos sempre grandes amigos! Obrigada também aos demais colegas de mestrado pelos estudos, pelos momentos de luta e de descontração, um abraço especial para Cristiane!

Obrigada as amigas Priscila pelo apoio e amizade eternos! E a Patrícia por todo amor e otimismo que você transmite, pela amizade também eterna!

Obrigada a todos os demais amigos, todos eles, de Ibiá, Araxá, BH, Niterói, RJ, ES, muito obrigada a todos!

RESUMO

Introdução: Mundialmente as infecções respiratórias agudas (IRA) figuram entre as principais causas de morbimortalidade em crianças menores de 5 anos. As IRA são ainda mais relevantes entre as crianças indígenas Guarani desse grupo etário, nas quais a proporção de hospitalização por doenças do aparelho respiratório correspondeu a 77,6% e a taxa de mortalidade específica por IRA em menores de 5 anos foi 20 vezes maior do que para não indígenas. As vacinas correspondem a uma das principais estratégias mundiais na redução da morbimortalidade de crianças menores de 5 anos. Este trabalho utilizou o banco de dados de um estudo caso-controle sobre fatores de risco para hospitalização por doença respiratória aguda baixa (DRAB) em crianças indígenas Guarani menores de cinco anos residentes em 83 aldeias do sul e sudeste do Brasil para investigar a efetividade das vacinas contra a hospitalização por DRAB. **Objetivo:** Analisar a efetividade das vacinas presentes no calendário vacinal indígena (2007-2008) na prevenção da hospitalização por DRAB. **Método:** O desfecho do estudo foi definido como hospitalização por DRAB. A efetividade foi analisada segundo as seguintes situações vacinais da criança: estar vacinada para uma dada vacina com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA (Tetravalente = DTP + Hib; Influenza ou Pneumocócica 23-valente); estar vacinada para conjunto das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA (tetravalente, influenza e pneumocócica 23-valente); estar vacinada para o conjunto das vacinas contra os agentes etiológicos de IRA, além de vacinada contra sarampo (SCR) e varicela; e estar vacinado com todas as vacinas recomendadas para a idade presentes no calendário vacinal indígena. Foram utilizados dois critérios para avaliar a adequação vacinal: ter recebido pelo menos uma dose da vacina recomendada para a idade (EV_1) e ter recebido todas as doses da vacina recomendada para idade (EV_2). A efetividade das vacinas foi ajustada pelo conjunto das variáveis retidas no modelo multivariado final de determinação das hospitalizações por DRAB nas crianças Guarani (renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio, localização do fogo principal, idade materna, peso ao nascer) (Modelo final 1). Um segundo ajuste foi feito considerando também a o recebimento ou não das demais vacinas sem efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA (Modelo final 2). **Resultados e Discussão:** As efetividades vacinais encontradas após ajuste pelos modelos finais 1 (EV_1) e 2 (EV_2) foram: tetravalente (EV_1 : -40%; EV_2 : 33%); influenza (EV_1 : 46%; EV_2 : -52%); pneumocócica 23-valente (EV_{bruta} : 27%); conjunto das vacinas com efeito específico contra agentes etiológicos de IRA (EV_1 : 22%; EV_2 : 11%); conjunto das vacinas com efeito específico contra agentes etiológicos de IRA + sarampo + varicela (EV_1 : 26%; EV_2 : 49%); todas as vacinas do calendário vacinal indígena (EV_1 : 46%; EV_2 : 56%). Todos os resultados não foram estatisticamente significantes. **Conclusão:** São necessários mais estudos sobre vacinas com populações indígenas, buscando superar algumas potenciais limitações encontradas neste estudo, que poderia justificar a ausência de efetividade das vacinas, tais como: baixo poder do estudo; baixa qualidade dos imunobiológicos, baixa especificidade no diagnóstico do desfecho; desconhecimento sobre os padrões de circulação dos agentes etiológicos antes e após a introdução das vacinas.

Palavras-chave: Vacinas. Efetividade. Infecções Respiratórias Agudas. Índios.

ABSTRACT

Introduction: Worldwide Acute Respiratory Infections (ARI) are among the major causes of morbidity and mortality in children under 5 years. The ARI are even more relevant among indigenous Guarani children of this age group, in which the proportion of hospitalization for respiratory tract diseases corresponded for 77.6% and the specific mortality rate for ARI in children under five years was 20 times higher than for non-indigenous people. Vaccines represent a major strategy worldwide in reducing morbidity and mortality of children under five years. This study used the database of a case-control study about risk factors for hospitalization for Acute Respiratory Lower Disease (ARLD) in indigenous Guarani children under five years of age living in 83 villages in the southern and southeastern Brazil to investigate the effectiveness of vaccines against hospitalization for ARLD. **Objective:** To analyze the effectiveness of vaccines present in indigenous vaccine schedule (2007-2008) in preventing hospitalization for ARLD. **Method:** The outcome study was defined as hospitalization for ARLD. The effectiveness was analyzed according to the following situations of child vaccination: be vaccinated for a given vaccine with specific biological effect against etiological agents of ARI (DTP + Hib = Tetravalent; Influenza or Pneumococcal 23-valent); be vaccinated for the vaccines together with specific biological effect against etiological agents of ARI (tetravalent, influenza and 23-valent pneumococcal); be vaccinated for all the vaccines against etiological agents of ARI, and vaccinated against measles (SCR) and varicella; and be vaccinated with all recommended for age present in indigenous immunization schedule vaccines. Two criteria were used to evaluate the suitability vaccine: having received at least one dose of the recommended age (EV1) vaccine and have received all doses of vaccine recommended for age (EV2). The effectiveness of the vaccines was adjusted for all the variables retained in the final determination of hospitalization in children ARLD multivariate model Guarani (stable *per capita* household income, number of household members, location of the main fire, maternal age, birth weight) (final model 1). A second adjustment was made also considering whether or not to receive the other vaccines without specific biological effect against etiological agents of ARI (final Model 2). **Results and Discussion:** The vaccine effectiveness found after adjustment for final models 1 (EV₁) and 2 (EV₂) were tetravalent (EV₁: -40%; EV₂: 33%); influenza (EV₁: 46%; EV₂: 52%); Pneumococcal 23-valent (EV_{bruta}: 27%); vaccines together with a specific effect against etiologic agents of ARI (EV₁: 22%; EV₂: 11%); vaccines together with a specific effect against etiologic agents of ARI measles + varicella (EV₁: 26%; EV₂: 49%); all vaccines indigenous vaccine schedule (EV₁: 46%; EV₂: 56%). All the results were not statistically significant. **Conclusion:** Further studies are needed on vaccines with indigenous populations, seeking to overcome some potential limitations in this study, which could explain the lack of effectiveness of vaccines, such as low power of the study; low quality of immunobiological, low specificity for the diagnosis of the outcome and ignorance about the circulation patterns of etiologic agents before and after the introduction of vaccines.

Keywords: Vaccines. Effectiveness. Acute Respiratory Infections. Indians.

SUMÁRIO

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Sumário.....	iii
Lista de Figuras, Gráficos, Tabelas e Anexos.....	iv
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	v
I - INTRODUÇÃO.....	1
II - REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
2.1- Doenças Respiratórias Agudas Baixas (DRAB).....	7
2.1.1 – Bronquite.....	7
2.1.2 – Bronquiólite.....	8
2.1.3 – Pneumonia.....	9
2.2 - Infecções Respiratórias Agudas preveníveis por vacinação.....	10
2.3 - Efetividade das vacinas contra DRAB.....	13
2.3.1 - Estudos de efetividade da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B (Hib)....	13
2.3.2 - Estudos de efetividade da vacina contra sarampo.....	15
2.3.3 - Estudos de efetividade da vacina contra varicela.....	17
2.3.4 - Estudos de efetividade da vacina contra influenza.....	19
2.3.5 - Estudos de efetividade da vacina contra pneumococo.....	23
III. JUSTIFICATIVA.....	29
IV. OBJETIVOS (geral e específicos).....	30
V. MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
5.1 Desenho do estudo.....	30
5.2 População e área do estudo.....	31
5.3 Definição de casos.....	32
5.4 Definição de controle.....	32
5.5 Amostra.....	33
5.6 Variáveis, indicadores e critérios.....	33
5.7Análise.....	37
VI. ASPECTOS ÉTICOS	38
VII. RESULTADOS.....	38
VIII. DISCUSSÃO.....	44
IX. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
ANEXOS.....	62

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1: Distribuição mundial da mortalidade proporcional por pneumonia em crianças menores de 5 anos.....3

Figura 2: Área do estudo32

LISTA DE GRÁFICOS:

Gráfico 1: Mortalidade proporcional por causas em menores de 5 anos, no mundo.....2

LISTA DE QUADROS:

Quadro 1: Calendário vacinal indígena preconizado pelo Subsistema de Atenção à Saúde Indígena no período da pesquisa - anos 2007 e 2008.....6

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1: Agentes etiológicos de pneumonias adquiridas na comunidade em crianças menores de cinco anos de idade.....10

Tabela 2: Análise bruta e ajustada da efetividade das vacinas com base no critério 1: pelo menos uma dose de vacina aplicada.....39

Tabela 3: Análise bruta e ajustada da efetividade das vacinas com base no critério 2: todas as doses de vacina preconizadas para a idade aplicadas.....42

LISTA DE ANEXOS:

Anexo 1: Tabela do modelo final de regressão condicional multivariada hierarquizada logística dos fatores de risco para a hospitalização devido a DRAB em crianças indígenas Guarani menores de 5 anos de idade na região sul e sudeste do Brasil, 2007-2008.....64

Anexo 2: Distribuição absoluta de casos e controles segundo faixa etária em anos. Guarani, 2007-2008.....65

Anexo 3: Estatísticas descritivas da idade em meses em casos e controle, Guarani, 2007-2008.....65

Anexo 4: Tabelas com modelos de ajustes intermediários para pelo menos uma dose da vacina.....66

Anexo 5: Tabela com modelos de ajustes intermediários, para todas as doses da vacina para idade.....67

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CID 10- Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

CMV - Citomegalovírus

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CRIE - Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais.

DESAI/FUNASA - Departamento de Atenção à Saúde Indígena da Fundação Nacional de Saúde

DTP - Difteria, tétano e pertussis ou coqueluche (vacina)

DRAB - doença respiratória aguda baixa (das vias aéreas inferiores)

DSEI - Distritos Sanitários Especiais Indígenas

ENSP - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca EV – Efetividade vacinal

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

FUNAI - Fundação Nacional do Índio

FUNASA - Fundação Nacional de Saúde

Hib - *Haemophilus Influenzae* tipo-b (vacina)

IRA - Infecção Respiratória Aguda

MS - Ministério da Saúde

NV - Nascido vivo

OR - Odds Ratio (Razão de Chances)

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PNI - Programa Nacional de Imunização

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria

SCR - Sarampo, Caxumba e Rubéola (vacina tríplice viral),

SESAI - Secretaria Especial de Saúde Indígena

SUS - Sistema Único de Saúde

TBM - Taxa Bruta de Mortalidade

TCLE - Termos de Consentimento Livre e Esclarecido

TETRA - vacina tetravalente, com DTP + Hib

TM - Taxa de Mortalidade

TMI - Taxa de Mortalidade Infantil

UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro

VAS - Vias Aéreas Superiores VPC7 – Vacina Pneumocócica Conjugada 7-valente

VPC10 – Vacina Pneumocócica Conjugada 10-valente

VPC13 – Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente

VPP23 – Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23-valente

VSR - Vírus Sincicial Respiratório

INTRODUÇÃO

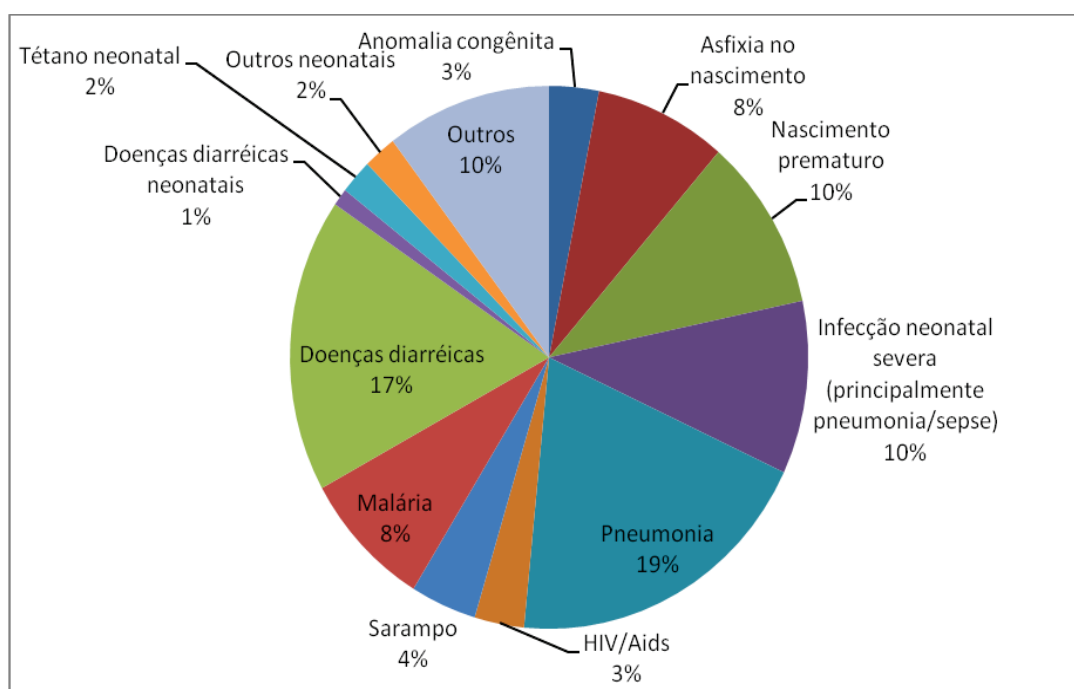
As infecções respiratórias agudas (IRA) são definidas como o conjunto de doenças infecciosas que acometem qualquer porção do trato respiratório e que se caracterizam pela presença de pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas, com duração média de sete dias: “tosse, dificuldade para respirar, chiado, coriza, dor de ouvido ou dor de garganta” (CHATKIN; MACHADO, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

As IRA podem ser causadas por diferentes microorganismos, particularmente bactérias e vírus. Entre eles, destacam-se, por sua frequência e gravidade em crianças, o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), o Metapneumovírus humano (hMPV), o vírus *Influenza* (tipos A, B e C), o Bocavírus humano (HBoV1) e as bactérias *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*. Os inúmeros agentes infecciosos envolvidos na ocorrência de IRA podem acometer tanto as vias respiratórias superiores, causando amigdalite, otite, rinofaringite, sinusite, laringite e traqueíte, quanto as porções mais baixas das vias respiratórias, as chamadas infecções respiratórias agudas baixas ou doenças respiratórias agudas baixas (DRAB), representadas principalmente pela bronquiolite e pneumonia (SBPT 2007; SILVA *et al.* 2009; SILVA *et al.*, 2010). As formas mais graves de IRA são aquelas que acometem as porções mais distais das vias respiratórias, sendo a pneumonia uma das mais graves e que evoluem com maior frequência para hospitalização e óbito (UNICEF/WHO, 2006).

As IRA são responsáveis por 20 a 40% de todas as hospitalizações em crianças abaixo de 5 anos no mundo, sendo o motivo mais comum de busca aos serviços de saúde. Além disso, são a principal causa de mortalidade nesse grupo etário (Gráfico 1) (SCHLUGER, 2011).

Mundialmente, são estimados aproximadamente 156 milhões de casos novos anuais de pneumonia clínica em menores de 5 anos, sendo que 151,3 milhões (97%) ocorrem em países em desenvolvimento. Cerca de 7 a 13% dos casos incidentes de pneumonia na comunidade necessitam de hospitalização e estima-se que ocorram anualmente 1,6 milhões de mortes por essa causa em crianças menores de 5 anos, também concentradas em países em desenvolvimento (Figura 1) (SCHLUGER, 2011; RUDAN *et al.*, 2008).

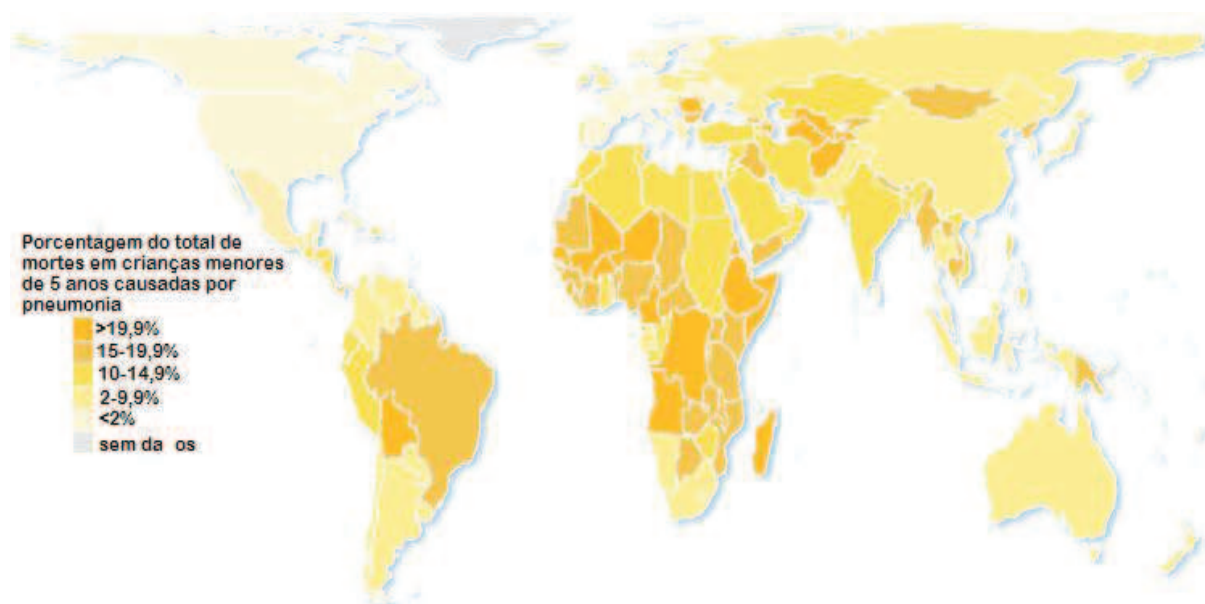
Gráfico 1: Mortalidade proporcional por causas em menores de 5 anos no mundo.



Fonte: The Acute Respiratory Infections Atlas (SCHLUGER, 2011).

Na região das Américas, ocorrem cerca de 70 mil óbitos anuais por IRA em menores de cinco anos, correspondendo a 15% de todas as mortes nesta faixa etária na região. Contudo, entre os países do continente americano há expressiva desigualdade na mortalidade proporcional por IRA. Enquanto no Canadá e nos Estados Unidos da América (EUA) 2% dos óbitos em menores de cinco anos estão relacionados com as IRA, nos países como Guatemala e Haiti, essas proporções atingem 21% e 39%, respectivamente. Entretanto, quando se analisa a morbidade, as diferenças na incidência do conjunto das IRA são pouco evidentes, ao passo que a incidência de formas graves como a pneumonia, tal qual a mortalidade por essa causa, é maior em países menos desenvolvidos (BENGUIGUI, 2002).

Figura 1: Distribuição mundial da mortalidade proporcional por pneumonia em crianças menores de 5 anos.



Fonte: The Acute Respiratory Infections Atlas (SCHLUGER, 2011).

Apesar das IRA e diarreia terem sido as causas de mortalidade infantil que sofreram as maiores quedas nas últimas décadas no Brasil, as IRA ainda permanecem como segunda causa de óbito entre crianças abaixo dos cinco anos de idade, correspondendo a 15% das mortes nesta faixa etária (VICTORA *et al.*, 2011). Segundo dados do DATASUS (2014), no ano de 2008 as DRAB foram responsáveis por 329.116 mil casos de hospitalização no SUS em crianças de 0 a 4 anos de idade, caindo para 281.612 mil, em 2013.

Em todo o mundo, inclusive no Brasil, tem sido verificado que as populações indígenas apresentam precárias condições de vida e elevada carga de doenças infecciosas (KING *et al.*, 2009; SANTOS & COIMBRA JR., 2003). Um amplo estudo realizado em 83 aldeias indígenas Guarani no sul e sudeste do Brasil nos anos de 2007 e 2008 confirmou a relevância das IRA no perfil de morbimortalidade dos povos indígenas em território nacional (CARDOSO *et al.*, 2010; CARDOSO *et al.* 2011).

No componente relativo à morbidade hospitalar, Cardoso *et al.* (2010) verificaram que as doenças do aparelho respiratório foram a principal causa de hospitalização (77,6%) entre as crianças indígenas Guarani menores de cinco anos, sendo ainda mais relevante entre crianças menores de 1 ano (83,4%). A pneumonia foi responsável por pelo menos 56,7% das causas de hospitalização em todas as faixas

etárias menores de cinco anos e por 58,7% das hospitalizações em crianças menores de um ano.

Verificou-se, ainda, que a taxa de mortalidade em crianças Guarani menores de cinco anos por IRA foi de 24,7/1000 nascidos vivos (NV), e de 17,3/1000NV, em menores de 1 ano, superando em mais de 20 vezes as taxas de mortalidade correspondentes na população geral do Brasil. A proporção de óbitos por IRA entre as causas definidas de mortalidade correspondeu a 71,4% em menores de 5 anos, sendo 75,0% e 70,0%, entre 1 a 4 anos e em menores de 1 ano, respectivamente. Inversamente ao que se verifica na atualidade para a população brasileira geral, os óbitos infantis pós-neonatais entre os Guarani atingem a proporção de 83,3%, sendo portanto, o principal componente da mortalidade infantil Guarani, superando em 2,4 vezes a mortalidade correspondente na população geral brasileira (CARDOSO *et al.*, 2011). Segundo Costa *et al.* (2009) os óbitos pós-neonatais são, em sua maioria, determinados por condições ambientais insatisfatórias e restrições no acesso e qualidade dos serviços de saúde.

Na análise dos fatores associados à hospitalização das crianças Guarani por DRAB, verificou-se, por meio de um estudo caso-controle pareado com abordagem hierárquica, que baixa renda per capita domiciliar, baixa idade materna, elevado número de moradores no domicílio, localização do fogo principal no interior do domicílio sem divisória de cômodo e baixo peso ao nascer foram significativamente associados ao maior risco de hospitalização (CARDOSO *et al.*, 2013).

As vacinas representam o principal meio de prevenção de doenças infecciosas, contribuindo para redução, eliminação ou mesmo erradicação de agentes causadores dessas doenças, diminuindo assim substancialmente a morbimortalidade entre os vacinados. Além disso, elas representam uma ótima relação custo benefício no que se refere aos investimentos de recursos na saúde (HOMMA *et al.*, 1998).

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1973, permitiu a elaboração de ações planejadas e sistematizadas, levando vacinas a todo o país. Atualmente, o PNI é uma referência mundial em vacinação, tendo alcançado progressivas melhorias na cobertura vacinal e na ampliação dos tipos de vacinas ofertados à população. Nesse período, foram alcançados importantes resultados, como a erradicação da varíola e a interrupção da transmissão de outras doenças, como a poliomielite (1989) e o sarampo (2000), (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003; SATO, 2003).

Os calendários vacinais são propostos com base na situação epidemiológica das doenças imunopreveníveis, na eficácia e efetividade das vacinas, assim como nos eventos adversos e na relação custo-benefício da sua introdução (SATO, 2003). Tais decisões também levam em consideração os agentes etiológicos (sorotipos) circulantes antes e após a vacinação, condição não verificada especificamente entre povos indígenas do Brasil. Outros aspectos que norteiam a proposição do calendário vacinal são a fácil compreensão, o potencial de cumprimento e otimização das visitas às pessoas a serem vacinadas, com o objetivo de atingir a maior cobertura com o menor número de doses aplicadas. Por isso, é cada vez mais frequente a inclusão nos calendários de vacinas conjugadas, como a tetravalente (DTP + Hib) e a pentavalente (DTP + Hib + Hepatite B).

Existem no Brasil alguns calendários de vacinação, destacando-se entre eles: o calendário vacinal para a população indígena, estabelecido no Subsistema de Atenção à Saúde Indígena (integrante do Sistema Único de Saúde - SUS), atualmente sob responsabilidade da Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI/MS), mas à época do estudo gerenciado pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA); o calendário vacinal para a população brasileira geral, disponibilizado pelo PNI/MS; e o calendário vacinal preconizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), que inclui algumas vacinas disponíveis apenas em clínicas e consultórios particulares. Porém, existe também dentro do PNI, centros de aplicação de vacinas disponibilizadas em situações especiais, os chamados Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE).

Desde quando foi criado o Subsistema de Atenção à Saúde Indígena, pela Lei nº 9.836/99, um dos pontos estratégicos na atenção a saúde indígena é a vacinação dessa população, tendo sido adotado um calendário vacinal específico para os povos indígenas, já no ano 2000 (FUNASA, 2008). O esquema vacinal indígena inclui um número maior de vacinas do que o adotado pelo Ministério da Saúde para a população geral, e contempla vacinas com efeito biológico específico contra todos os agentes etiológicos causadores das IRA disponíveis. O calendário vacinal indígena oficial à época da pesquisa é apresentado no Quadro 1.

Quadro 1: Calendário vacinal indígena preconizado pelo Subsistema de Atenção à Saúde Indígena no período da pesquisa - anos 2007 e 2008.

CALENDÁRIO VACINAL INDÍGENA 2007-2008 EM < 5 ANOS													
Vacinas	IDADE (m = meses) e anos												
	Ao nascer	1m	2m	4m	6m	7m	9m	12m	13m	15m	18m	24m	4-6 anos
Hepatite B	1ºd	2ºd			3ºd								
BCG id	1d												
Rotavírus			1ºd	2ºd									
DTP (difteria, tétano e pertussis /coqueluche)			1ºd	2ºd	3ºd					1º ref.			2º ref.
Hib (vacina contra a bactéria <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)													1 d
VOP ou VIP (vacina oral ou injetável contra poliomielite)			1ºd	2ºd	3ºd					1º ref.			
Pneumocócica 23-valente												1 d	
Influenza					1ºd	2ºd							
SCR (sarampo, caxumba e rubéola)								1ºd	2ºd				
Varicela								1 d					
TETRA (DTP + Hib)			1ºd	2ºd	3ºd								
PENTA (DTP+ Hib +H.B)			1ºd	2ºd	3ºd								
Febre amarela (FA)*							1 d						

Nota: *FA é disponibilizada para todos os indígenas a partir dos 9 meses, independente do local de residência. Repetir uma dose de FA a cada 10 anos.

Apesar de existirem vacinas no calendário vacinal indígena com eficácia comprovada contra agentes etiológicos das principais formas graves de IRA, ainda assim, estas figuram entre as principais causas de morbimortalidade nas crianças indígenas Guarani no sul e sudeste do Brasil (CARDOSO *et al.*, 2013). Portanto, pretende-se investigar a efetividade das vacinas preconizadas no calendário vacinal indígena recomendado nos anos de 2007 e 2008, na prevenção das hospitalizações por DRAB em crianças indígenas Guarani. Este trabalho se constitui em um recorte de uma investigação mais ampla, iniciada em 2004, que teve como proposta estudar os fatores etiológicos e prognósticos para IRA nessa população (CARDOSO, 2010).

II. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇAS RESPIRATÓRIAS AGUDAS BAIXAS (DRAB)

As Infecções Respiratórias Agudas que acometem as porções baixas das vias respiratórias costumam ser mais graves e frequentemente necessitam de hospitalização, podendo evoluir para óbito (WEISSENBACHER; ÁVILA, 1998). Por esse motivo, as doenças assim caracterizadas integram as prioridades de investigação em inúmeras pesquisas sobre IRA. Fazem parte das DRAB as bronquites, as bronquiolites e as pneumonias, que serão brevemente descritas a seguir.

BRONQUITE

A bronquite é uma doença que se caracteriza pela inflamação dos brônquios, que pode ou não ser causada por um agente infeccioso. Entre as etiologias infecciosas virais, destacam-se pela frequência ou gravidade os vírus Influenza tipo A e B, o Parainfluenza tipo-3, o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), que acomete principalmente crianças menores que 2 anos de idade, além do Adenovírus e Bocavírus humano (CHERRY, 1998, SILVA *et al.*, 2010).

A grande maioria das bronquites agudas bacterianas é secundária a infecção viral. Os agentes etiológicos bacterianos mais comuns são: *Streptococcus pneumoniae*, seguido pelo *Haemophilus influenzae* tipo B e os não tipados, e a *Moraxella catarrhalis*. Em recém-nascidos e lactentes jovens, também foi descrita a ocorrência de *Chlamydia trachomatis*. Em crianças não vacinadas contra difteria e coqueluche, podem ocorrer ainda traqueobronquites devido a *Bordetella pertussis* e a *Corynebacterium diphtheriae*. Ainda que esses sejam os

agentes mais comuns, não se deve desconsiderar o *Mycobacterium tuberculosis* como causa de bronquite aguda e crônica (FERRARI, 1999).

BRONQUIOLITE

O termo bronquiolite é utilizado na literatura para descrever um conjunto de doenças inflamatórias agudas que afetam as pequenas vias aéreas - os bronquíolos (PEREIRA & COLETTA, 2006). A bronquiolite aguda ou bronquiolite viral aguda é uma doença grave, que frequentemente resulta em hospitalização, acometendo principalmente crianças de até 2 anos de idade, sendo mais frequente em crianças com até 6 meses de idade.

Geralmente ocorrem epidemias de bronquiolite nas estações frias e em locais mais frios, como no Sul do Brasil, resultando em aumento do número de internações, principalmente nas unidades para suporte a casos graves, como as de tratamento intensivo. Atualmente, a bronquiolite tem raros casos de morte na população geral, mas isso não foi ainda estudado em povos indígenas. Ainda assim, as crianças da população geral permanecem apresentando internações longas, reinternações frequentes e geralmente usam erroneamente antibióticos como forma de tratamento (FISHER, 1999).

A bronquiolite pode ser causada por distintos agentes infecciosos, particularmente os vírus respiratórios. O VSR é o agente etiológico responsável por 60 a 70% dos casos. Outro agente comum é o Metapneumovírus humano, responsável por 17% das IRA, em estudo realizado em Aracaju. As bronquiolites também podem ser decorrentes de infecções por Adenovírus, Influenza tipo B, Parainfluenza tipo-3 e Rinovírus. Mais raramente, a doença pode ser causada por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *Bordetella pertussis*. As infecções bacterianas secundárias têm um importante papel na morbimortalidade por bronquiolite (SANT'ANNA; MARSH, 2008; SILVA *et al.*, 2009).

Tendo em vista a magnitude da morbimortalidade por bronquiolite, tem se tentado desenvolver uma vacina para a doença desde a descoberta do VSR como importante agente etiológico da doença. A primeira vacina, desenvolvida com vírus inativado aumentou o número de doentes entre os vacinados. Depois disso, ainda não se conseguiu desenvolver uma vacina segura e com boa imunogenicidade. Contudo, a utilização de vírus vivos atenuados, atrelada à utilização de tecnologias de DNA recombinante, se apresenta como promissora para o desenvolvimento de uma vacina para VSR (FISHER, 1999).

PNEUMONIA

A pneumonia é uma inflamação aguda do parênquima pulmonar, causada principalmente por bactérias e vírus, mas que pode ser também causada por fungos (TARANTINO; SILVA; SALLUH, 2008).

As pneumonias são muito comuns em crianças abaixo de 5 anos em todo o mundo e frequentemente são graves. O tipo mais comum de pneumonia é aquela adquirida na comunidade (PAC), isto é, a pneumonia que ocorre fora da ambiente hospitalar ou que surge até 48 horas após a admissão do paciente. A PAC tem um alto índice de morbimortalidade e custo elevado (LUNDGREN *et al*, 2006; RUDAN *et al.*, 2008).

Os vírus que mais comumente causam pneumonia são o VSR, o Parainfluenza e Influenza tipos A e B, levando a epidemias. O Adenovírus e o Picornavírus também podem causar a doença, mas não como epidemias.

Nas PAC bacterianas em crianças, os agentes mais frequentes são *Streptococcus pneumoniae*, em aproximadamente 80% dos casos, e o *Haemophilus influenzae*. Em lactentes jovens de até 2 meses de vida, agentes como *Streptococcus* tipo B, *Staphylococcus aureus* e Gram-negativos também podem causar pneumonias. Já em recém-nascidos, prematuros, crianças desnutridas e em imunodeprimidos, podem ser encontrados agentes Gram-negativos, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e o *Staphylococcus aureus*. Outros agentes que também podem causar pneumonia são *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella* sp. e o Coronavírus (SANT'ANNA & MARCH, 2008). Os agentes etiológicos causadores de pneumonia, de acordo com a faixa etária da criança, são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Agentes etiológicos de pneumonias adquiridas na comunidade em crianças menores de cinco anos de idade.

Faixa Etária	Etiologia
Neonatal (0-28 dias)	Bacilos gram negativos (enterobactérias) Estreptococo do grupo B <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Vírus: CMV, VSR
1 a 3 meses	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Vírus: VSR, parainfluenza, adenovírus, influenza, rinovírus
3 meses a 5 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> não tipáveis, <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Vírus: VSR, parainfluenza, adenovírus, influenza, rinovírus <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>

Fonte: MUCHÃO *et al.*, 2012. Nota: CMV: citomegalovírus; VSR: Vírus sincicial respiratório.

2.2. INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS AGUDAS PREVENÍVEIS POR VACINAÇÃO.

Uma estratégia a nível mundial para se alcançar a redução da mortalidade infantil e na infância é o aumento da cobertura vacinal e dos tipos de vacinas ofertadas, principalmente aos menores de 1 ano de idade. Na década de 90, a maioria dos casos de morte por pneumonia era decorrente do sarampo, bem como de outras doenças preveníveis por vacinação (BRASIL, 1993; BENGUIGUI, 2002; SCHULUGER, 2010).

Cabe destacar que, entre os microorganismos envolvidos na ocorrência de pneumonia e outras infecções respiratórias agudas, somente as bactérias *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis* e o vírus Influenza possuem vacinas específicas, enquanto outras vacinas protegem contra outros agentes infecciosos que podem cursar com a pneumonia como complicação da doença primária, como é o caso da varicela e do sarampo.

Pneumonia pneumocócica

O *Streptococcus pneumoniae* causa pneumonia, meningite e otite média. Após a crescente resistência do pneumococo à penicilina, as vacinas se tornaram a principal estratégia de prevenção da pneumonia causada por essa bactéria.

Existem alguns tipos de vacina anti-pneumocócica: a vacinas conjugadas pneumocócica 7, 10 e 13-valente e a vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente. Estas vacinas são indicadas como agente imunizante contra infecções pneumocócicas causadas por qualquer um dos sorotipos nelas presentes. A vacina VPP23 está indicada em dose única para crianças acima de 2 anos de idade com maior risco de doença, pessoas com anemia falciforme, asplênicas ou esplenectomizadas ou ainda aquelas que aguardam esplenectomia, adultos imunodeprimidos e idosos (≥ 60 anos) saudáveis que não tenham sido vacinados. A pneumo 23-valente abarca as cepas responsáveis por cerca de 80 a 90% das doenças pneumocócicas graves, tais como pneumonias, meningites e septicemias.

A vacina utilizada em crianças indígenas, na época do estudo (2007-2008), era a vacina polissacarídica 23-valente (VPP23), que ainda é utilizada em idosos indígenas ou não-indígenas. A partir de 2000, a pneumo 7-valente passou a ser disponibilizada nos CRIE para as indicações específicas, e na rede privada. Em 2010, foi introduzida a vacina conjugada pneumo10-valente (VPC10) no calendário do PNI e no calendário de vacinação indígena, passando a ser indicada a partir dos 2 meses de idade, em 3 doses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). A pneumo 13-valente é utilizada na rede privada desde 2010, na mesma faixa etária da pneumo 10-valente.

Pneumonia por *Haemophilus Influenzae* tipo-b (Hib)

A bactéria *Haemophilus Influenzae* tipo-b (Hib) vive na orofaringe dos indivíduos portadores, principalmente em crianças abaixo dos 5 anos, sendo transmitidas pelo contato e aspiração de gotículas das vias aéreas superiores.

A vacina Hib foi desenvolvida para conferir proteção contra epigloteite, septicemia, celulite, artrite, osteomielite, otite média, pericardite, meningite e pneumonia causadas por Hib (ANDRADE, 2004).

A vacina contra Hib é constituída por um polissacarídeo capsular da bactéria *Haemophilus influenzae* tipo b, conjugado quimicamente a uma proteína carreadora. Esta bactéria era responsável por 50% dos casos de pneumonia em menores de 5 anos, em vários países, levando à morte entre 5 a 6% das crianças por ela acometidas (FRASCH *et al.*, 1998).

Coqueluche e difteria

A coqueluche ou pertussis é uma doença infectocontagiosa aguda causada pelas bactérias *Bordetella pertussis* e *Bordetella parapertussis*, que compromete a traquéia e brônquios. A transmissão se dá por vias aéreas, ao falar, tossir ou espirrar.

Bebês menores de seis meses são os mais propensos a apresentar formas graves da doença, que podem causar desidratação, pneumonia, convulsões, lesão cerebral e levar à morte (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A difteria (crupe) é uma doença bacteriana infectocontagiosa aguda, causada pela toxina do bacilo *Corynebacterium diphtheriae*. É uma doença grave e potencialmente fatal. A transmissão ocorre de pessoa a pessoa através de gotículas de secreção do trato respiratório contendo a bactéria e, eventualmente, por secreção de lesões cutâneas, mesmo através de pessoas assintomáticas. A bactéria se aloja nas vias respiratórias (amígdalas, faringe, laringe, traquéia, brônquios, nariz) e, às vezes, na pele, provocando inflamação e lesão nestes locais.

A vacina tríplice bacteriana (DTP) é feita com toxóide diftérico, toxóide tetânico e *Bordetella pertussis* inativada. A DTP + Hib (TETRA) é uma vacina que visa proteger contra: difteria, tétano, coqueluche, meningites e outras infecções causadas pelo *Haemophilus influenzae* e a vacina PENTA, protege contra DTP + Hib + Hepatite b.

Influenza ou gripe

A gripe é uma doença infecciosa aguda causada pelo vírus *Influenza*, que pertence à família *Orthomyxoviridae*, composta pelos três tipos: A, B e C. Pode afetar tanto aves quanto mamíferos. O vírus *influenza* acomete o sistema respiratório se alojando no nariz, garganta e brônquios. A transmissão se dá pelo contato com as secreções do trato respiratório ou através de objetos contaminados com estas secreções. Em casos mais graves, a gripe pode causar pneumonia e óbito, principalmente em crianças pequenas e idosos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A vacina contra influenza utilizada no Brasil é a vacina inativada trivalente, composta por 2 subtipos do vírus Influenza A e 1 subtipo do vírus Influenza B. Estes subtipos variam a cada ano, de acordo com os vírus circulantes no hemisfério Norte, para os países do hemisfério Sul e vice-versa. No Brasil, a vacinação é feita por uma campanha anual, que geralmente ocorre no mês de abril, antes do inverno, estação em que ocorre o aumento do número de casos de gripe. Entretanto, também pode ser utilizada a vacina monovalente A (H1N1), em momentos específicos de pandemia, como em 2009.

2.3 EFETIVIDADE DAS VACINAS CONTRA DRAB.

A eficácia da vacina é testada através de estudos experimentais, por meio do ensaio clínico randomizado, de preferência duplo-cego. A eficácia é uma medida do efeito biológico direto da vacina em condições ideais (controladas). Esta medida é necessária para o licenciamento de produção da vacina (WEINBERG; SZILAGYI, 2010).

A efetividade de uma vacina é uma medida dos efeitos da vacinação em condições reais de uso. Ela mede o impacto da vacina ou redução da doença na população, geralmente por meio de um estudo observacional. A efetividade é investigada após estudos que demonstram alta eficácia e também após o licenciamento da vacina, embora, em alguns casos, ela se constitua em uma condição para o seu licenciamento.

A efetividade da vacina depende de vários fatores, como: eficácia vacinal; condições de armazenamento dos imunobiológicos (rede de frio); técnica de aplicação dos mesmos; indicações e contraindicações nos indivíduos vacinados. Além disso, a efetividade também é influenciada por condições que interferem na imunogenicidade, tal como a aplicação de novas vacinas; a cobertura vacinal na população; o acesso à saúde; a adequação ao esquema vacinal; o custo das próprias vacinas; a vacinação indireta (quando ocorre a circulação do agente vacinal no ambiente, como ocorre com a vacina da poliomielite) ou a imunidade de grupo ou imunidade de rebanho, uma situação de proteção indireta dos indivíduos não vacinados por estarem inseridos em uma população com elevada cobertura vacinal, na qual a circulação do agente infeccioso é interrompida (LOPALCO, 2009).

Os estudos sobre a efetividade das vacinas são muito atraentes para utilização na Saúde Pública, pois são realizados no “mundo real”, com a população que deve ser coberta pelos serviços da Saúde Pública.

2.3.1 Estudos de efetividade da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib)

A vacina conjugada Hib protege contra a bactéria *Haemophilus influenzae* tipo b, o tipo mais frequente de Hib na América Latina, principalmente em crianças menores de 5 anos (ANDRADE *et al.*, 2004).. Entre as doenças causadas pela Hib, as principais são pneumonia e meningite. A pneumonia é mais comum em países em desenvolvimento e a meningite é mais comum em países desenvolvidos.

Apesar da importância epidemiológica da pneumonia bacteriana entre crianças em todo mundo, o principal foco da vacina Hib é a meningite, doença contra a qual a vacina encontra maior efetividade, variando entre 80% a 98%. Com relação à pneumonia, a efetividade é sempre menor, como por exemplo, de 31% no estudo realizado no Brasil (ANDRADE *et al.*, 2004).

Em estudo de coorte realizado entre 2000 e 2005 no Quênia para investigar efetividade da vacina Hib (pela aplicação da pentavalente) contra doenças invasivas causadas pelo *Haemophilus influenzae* b (septicemias, artrites sépticas, celulites, otite média, pneumonias, epiglottites e meningites), foi observada uma efetividade de 88% (IC_{95%}: 73% a 96%). Só houve mudança significativa na incidência anual da doença invasiva por Hib em crianças menores de 5 anos no terceiro ano após a introdução da vacina, reduzindo a incidência de doença invasiva 66/100 mil (IC_{95%}: 48% a 87%), em 2000-2001, para 7,6/100 mil (IC_{95%}: 2,8% a 17%), em 2004-2005. Esta mudança na taxa de incidência das doenças invasivas causadas pelo Hib confirmado por cultura, resultou na redução de 3.370 hospitalizações, só no ano de 2005. A efetividade descrita pelos autores no último ano de estudo foi semelhante às descritas para doença invasiva por Hib em países como Gâmbia (96% para meningite e 94% contra toda doença invasiva por Hib), África do Sul (44% em infectados pelo HIV e 97% entre os não infectados), Chile (90%), Estados Unidos (85 a 92%) e Reino Unido (87%) (COWGILL *et al.*, 2006).

No Brasil, um estudo caso-controle pareado realizado entre 2000 e 2001, na cidade de Goiânia, buscou investigar a efetividade da vacina Hib conjugada na redução da pneumonia radiologicamente confirmada em crianças de até 2 anos de idade. A vacina analisada foi a tetra (difteria, tétano e coqueluche - DTP, mais Hib) e as situações de exposição consideradas pelos autores foram a vacina aplicada aos 2, 4 e 6 meses de idade sem reforço ou a dose única de Hib aplicada entre 1 e 2 anos de idade, caso a criança não tivesse tomado as 3 doses da tetra até um ano de idade. O grupo de referência (não vacinados) para o cálculo da efetividade da vacina foi o de crianças que não receberam nenhuma dose de tetra ou que receberam apenas uma dose de DTP, ou ainda, as que receberam uma dose de Hib abaixo de 1 ano de idade, dado que há evidências de que a dose única da vacina Hib em crianças abaixo de 1 ano não apresenta imunogenicidade suficiente para proteção da criança (ANDRADE *et al.*, 2004).

Na análise univariada, a efetividade da vacina foi de 32,0% (IC_{95%}: -3,0% a 55,0%) Na análise multivariada, a efetividade foi de 31,0% (IC_{95%}: -9,0% a 57,0%; $P = 0,11$), após

ajuste por sexo, gripe nas duas semanas anteriores, convívio com fumantes, casa própria, escolaridade materna, idade e permanência na creche.

Um aspecto destacado no estudo de Cowgill *et al.*, (2006) é a importância da confirmação microbiológica para pneumonia e meningite, já que na maioria das vezes a pneumonia diagnosticada por confirmação radiológica e a meningite clínica não são causadas pelo *Haemophilus influenzae* b, tornando difícil a avaliação da efetividade da vacina Hib.

Por outro lado, Andrade *et al.* (2004) também ressaltam a grande dificuldade de se realizar o diagnóstico etiológico da pneumonia em países em desenvolvimento, tendo em vista o uso indiscriminado de antibióticos antes do acesso aos serviços de saúde, ainda que a doença seja de fato causada pelo microorganismo. Além dessas limitações nos estudos dessa natureza, os autores apresentaram como possível explicação para a ausência de significância estatística na proteção da vacina a imunidade de rebanho, já que a vacina reduz a colonização nasofaríngea das crianças vacinadas, levando a uma menor exposição dos indivíduos não vacinados, com consequente redução na probabilidade de desenvolver as doenças causadas pelo *H. influenzae*.

2.3.2 Estudos de efetividade da vacina contra sarampo

Apesar da erradicação mundial do sarampo ter sido definida como meta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde o ano 2000, foram registrados 31.582 casos novos em toda a Europa e 172.997 casos novos em todo o mundo, em 2013. Em regiões como África, Oceania, Sudeste Asiático e Leste do Mediterrâneo também vem ocorrendo uma livre circulação do vírus, com grande número de casos. A endemidade do vírus no continente Americano deixou de ocorrer em 2002. Apesar disso, ainda surgem surtos devidos a casos importados, tendo resultado em 463 casos, só no ano de 2013 (WHO, 2013)¹.

Em 2000, após uma análise pela Organização das Nações Unidas (ONU) dos principais problemas mundiais relacionados à pobreza e ao desenvolvimento sustentável, foram estabelecidos oito objetivos para o desenvolvimento do milênio, entre eles o de reduzir em dois terços a taxa de mortalidade de menores de cinco anos. Tais compromissos foram assumidos pelos 189 Estados Membros das Nações Unidas, cujo prazo para cumprimento é

¹ Fonte: WHO. Measles Surveillance Data, Mai-Out. 2013. Disponível em: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measlesregional_summary.pdf?ua=1. Acesso em: 18 jan 2014.

2015 (ONU, 2000). Desde então, houve indiscutível aumento na cobertura vacinal mundial. Entretanto, ainda em 2008, aproximadamente 100.000 crianças menores de cinco anos morreram devido apenas ao sarampo. Neste mesmo ano, os países integrantes da OMS reafirmaram o compromisso com a redução de 90% das mortes por sarampo em relação ao ano de 2000 (HIGGISON *et al.* 2011)

Para se eliminar a transmissão do sarampo, a efetividade vacinal deve ser maior que 95%, o que leva a uma susceptibilidade menor que 5%, sendo desejável que seja ainda menor em ambientes de confinamento, como creches, asilos e penitenciárias (SERRES *et al.*, 2012).

A baixa cobertura vacinal para pelo menos uma dose da vacina contra o sarampo vem sendo apontada como a principal causa da ainda elevada taxa de mortalidade mundial por esta doença, principalmente em decorrência das complicações, entre elas a pneumonia. Portanto, uma redução nos casos de sarampo pode contribuir para uma redução concomitante da mortalidade associada à pneumonia, seja ela primária pelo vírus ou secundária à uma superinfecção bacteriana (MINETTI *et al.*, 2013).

Em um estudo caso-controle sobre a efetividade da vacina na redução da incidência de sarampo em crianças de 9 meses a 15 anos durante um surto da doença ocorrido no Malawi - África, no ano de 2010, foi verificada uma efetividade de 83,9% (IC_{95%}: 70,8% a 90,8%) para a vacinação de rotina com uma dose e de 90,5% (IC_{95%}: 79,7% a 95,5%) com duas doses da vacina, após ajuste por idade, sexo, local de residência e alfabetização do cuidador principal (MINETTI *et al.*, 2013).

A segunda dose da vacina é preconizada com o objetivo de aumentar a soroconversão e deve ser utilizada na tentativa de se atingir a eliminação do sarampo. A efetividade de 90,5% com duas doses da vacina, abaixo da esperada poderia decorrer, segundo os autores, de fatores como problemas com a rede de frio, interação com anticorpos maternos, imunodepressão e infecção pelo HIV, que leva a uma perda de anticorpos protetores após a vacinação.

O estudo caso-controle realizado por Serres *et al.* (2012) sobre a efetividade da vacina contra sarampo na redução da incidência desta doença em um surto numa escola no estado de Quebec, no Canadá, verificou efetividade 95,5% (IC_{95%}: 93,8% a 96,7%) da vacina para os que tomaram duas doses, com efetividade discretamente menor entre os que tomaram a primeira dose aos 12 meses (VE= 93%; IC_{95%}: 90,2% a 95,0%) e discretamente maior entre os que tomaram a primeira dose aos 15 meses (VE= 97,5%; IC_{95%}: 93,5% a 99,1%). Nesse estudo, entre os alunos vacinados com duas doses, 47% tiveram sarampo. Alguns deles com

sinais e sintomas atenuados, devido à vacinação previa, em consonância com a literatura. A taxa de ataque entre os alunos não vacinados foi de 82%, enquanto entre os vacinados com duas doses, a taxa de ataque foi de 4,8%. Entretanto, verificou-se menor taxa de ataque nas crianças que tomaram a primeira dose da vacina com 15 meses ou mais (2%, IC_{95%}: 4 a 198), em comparação às que tomaram a primeira dose aos 12 meses (5,8%, IC_{95%}: 38 a 660) (SERRES *et al.*, 2012).

Um ponto importante destacado pelo estudo é que os anticorpos maternos interferem na proteção vacinal contra o sarampo. Sendo assim, filhos de mães que tiveram sarampo tem uma maior titulação de anticorpos para sarampo do que filhos de mães vacinadas para sarampo.

2.3.3 Estudos de efetividade da vacina contra varicela

A varicela é uma doença infectocontagiosa aguda, altamente transmissível, causada pelo vírus varicela-zóster. A transmissão se dá pelo contato com as vesículas maculopapulares, com gotículas das vias aéreas e por transmissão vertical. A doença é geralmente auto-limitada em crianças, exceto em imunodeficientes ou neonatos, nos quais as complicações podem variar desde infecção secundária das lesões de pele, pneumonia, encefalite, complicações hemorrágicas, endocardite, hepatite, artrite, Síndrome de Reye, até grave infecção invasiva por estreptococos, podendo levar a óbito (Ministério da Saúde, 2009).

Um estudo de efetividade da vacina contra varicela na redução da incidência desta doença realizado por Tafuri *et al.* (2013) durante um surto da doença em escolas primárias e de ensino fundamental na região de Puglia – Itália, em 2011, encontrou uma efetividade da vacina tetraviral (SCRV) de 59,9% (IC_{95%}: 48,3% a 69,8%) em pré-escolares e de 69,2% (IC_{95%}: 50,5% a 88,1%), em alunos do ensino fundamental. A taxa de ataque em pré-escolares e crianças do ensino fundamental vacinados foi de 32,1% e 7,1%, respectivamente, enquanto em crianças não vacinadas essas taxas de ataque corresponderam a 80% e 23,3%.

Em Puglia, a vacina monovalente contra varicela foi introduzida em 2006, com esquema de uma dose entre os 12 e 24 meses. Em 2010, foi introduzida a vacina tetraviral, com esquema de duas doses, a primeira entre 13 e 15 meses e a segunda, entre os 5 e 6 anos. Com isto, um maior número de crianças da pré-escola ficou suscetível, pelo aumento da idade para vacinação e porque a cobertura vacinal manteve-se abaixo do preconizado. Essa situação

propiciou a ocorrência de surtos da doença, já que não havia planos para eliminação da mesma.

Ressalta-se que a proteção foi maior nas crianças do ensino fundamental, ainda que a cobertura vacinal nesse grupo (51,9%) fosse inferior à verificada nas crianças pré-escolares (86,6%). Tafuri *et al.* (2013) justificam esse fato pelo grande número de crianças do ensino fundamental que já tiveram a doença, desenvolvendo assim uma imunidade natural.

Nos EUA, Michalik *et al.* (2008) desenvolveram um estudo para investigar a soroconversão da vacina monovalente contra varicela em 148 crianças saudáveis - o ensaio FAMA (anticorpo fluorescente para a membrana do antígeno). A titulação de anticorpos foi medida antes e após a vacinação e todas as crianças que eram soronegativas receberam a vacina entre os anos 1998 e 2003. O tempo médio de soroconversão foi de 3 meses. A taxa de soroconversão de 1 dose da vacina varicela foi de 76%. Este resultado está em acordo com os dados de efetividade da vacina (80-85%) para uma dose. Portanto, têm-se indícios de que a ocorrência de casos de varicela após a vacinação com 1 dose decorre da falha na imunidade conferida pela primeira dose.

Neste estudo, foi pesquisado se a idade da primeira dose da vacina varicela monovalente interferia na soroconversão. Apesar da vacinação entre 12 e 13 meses resultar em falha de soroconversão de 20%, inferior à falha verificada para vacinação acima dos 13 meses (32%), a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,16$). Outra explicação que pode ser dada para a falha da vacina, é a queda da imunogenicidade após algum tempo. Em um estudo caso-controle, dados demonstraram que no primeiro ano após a vacinação a efetividade foi de 97%, mas este valor cai para 86% no segundo ano após a vacinação (VAZQUEZ *et al.*, 2004 *apud* MICHALIK *et al.*, 2008).

Ainda nos EUA, crianças de creches da Pensilvânia foram estudadas para se verificar falhas na efetividade da vacina monovalente contra varicela, preconizada aos 12 meses de idade, falhas estas relacionadas com a idade de vacinação (GALIL *et al.*, 2002). Foi definida como falha da vacina a não soroconversão ou desenvolvimento da doença após 42 dias da vacinação. Os casos de varicela registrados pelo estudo foram classificados em leves (<50 lesões maculopapulares e sem demais queixas, como febre e mal estar), moderados (de 51 a 500 lesões, com ou sem queixas sistêmicas) e graves (>500 lesões ou graves complicações como pneumonia, complicações hemorrágicas, encefalite ou superinfecção bacteriana).

Ao todo, 115 crianças eram elegíveis para o estudo por terem uma idade acima de 12 meses. Dentre elas, 20 (17%) não estavam vacinadas e ainda não haviam tido varicela, 15

(13%) haviam tido varicela e 80 (70%) eram vacinadas. A cobertura vacinal entre estas crianças foi de 80% no início do surto. Durante o surto, surgiram 41 casos, 17 (41%) em crianças não vacinadas, 14 (34%) em crianças vacinadas, 9 (22%) em recém-nascidos e 1 (2%) em uma criança com história prévia de varicela. A chance de desenvolver varicela leve entre os vacinados foi de 4,5 vezes maior, na comparação com os não vacinados suscetíveis, embora 21% dos casos vacinados tenham tido varicela tão grave quanto os não vacinados. Ninguém necessitou de internação (GALIL *et al.*, 2002).

Crianças vacinadas antes dos 14 meses tiveram um risco 3,0 (IC_{95%}: 0,9-9,9) vezes maior de desenvolver doença em comparação com aquelas vacinadas após 14 meses, apesar de não significativo. A taxa de ataque entre não vacinados foi de 85% e em vacinados, de 18%. A efetividade vacinal para todas as classificações da doença foi de 79% e, para varicela moderada a grave, foi de 95%.

Os autores discutem que a falha da vacina pode ter relação com a presença de anticorpos maternos que interagem de forma negativa com a proteção conferida pela vacina. Aos 12 meses, 47% dos bebês ainda tinham anticorpos maternos para varicela, enquanto aos 16 meses, só 4% ainda tinham estes anticorpos. Além disso, reforçam a importância da elevada cobertura vacinal e uma maior efetividade da vacina para conferir uma proteção indireta para os bebês menores de 12 meses.

Em estudo ecológico realizado em Florianópolis e no interior do estado de Santa Catarina, que comparou taxas de incidência da varicela em quatro faixas etárias (< 1 ano, 1-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos) e entre diferentes regiões do estado antes e depois da introdução da vacina, a partir de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período de 1997 a 2007, verificou-se que a efetividade da vacina monovalente variou entre 27% e 30%, sendo menor nos mais novos e maior nos mais velhos. Na faixa etária de 1 a 4 anos, a única que teve significância estatística, houve redução de 37,7% (IC_{95%} 5,62-69,80) na incidência da doença após a introdução da vacina (KUPEK e TRITANY *et al.*, 2009).

2.3.4 Estudos de efetividade da vacina contra influenza

Existem três tipos de vírus influenza: A, B e C. Os vírus Influenza A sofrem constantes mutações, sendo ele o maior responsável pelas epidemias de gripe sazonais ou pandemias. Os vírus Influenza B sofrem menos mutações sendo, portanto, responsáveis por

epidemias mais localizadas. Os vírus Influenza C são antigenicamente estáveis, causam doenças de menor gravidade e não provocam epidemias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O vírus da gripe é composto em sua superfície pelas proteínas hemaglutinina (H), responsável pela infecção das células do trato respiratório superior, onde o vírus consegue se multiplicar, e neuraminidase (N), que possibilita a liberação das partículas virais do interior das células. Ambas as proteínas são sujeitas a mutações. São conhecidos atualmente 16 tipos de H e 9 N, que podem ser combinados, expressando-se em um amplo espectro de cepas, desde o H1N1 até H16N9. Por esse motivo, a composição da vacina muda em intervalos cíclicos, para que as mutações sofridas pelos vírus nessas proteínas sejam contempladas na vacina que será oferecida à população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A composição mais comum relatada em artigos da vacina inativada é a vacina trivalente composta por duas cepas do vírus A (H1N1 e H3N2) e uma cepa do vírus B. As vacinas inativadas, por conterem vírus mortos, são mais seguras para gestantes e pacientes com comorbidades e não apresentam reações como as vacinas vivas. As vacinas contra gripe apresentam um tempo de proteção curto, de cerca de um ano, e esta proteção só começa 15 dias após a vacinação (JEFFERSON *et al.*, 2005).

Desde 1978, os EUA já utilizam a vacina intramuscular trivalente inativada contra a gripe para idosos acima de 65 anos e crianças acima de 6 meses com comorbidades. Em 2003, foi introduzida a vacina intranasal de vírus vivo, adaptada ao frio, para pessoas saudáveis de 2 a 49 anos (exceto para mulheres grávidas). Ainda em 2003, a vacina inativada foi estendida para crianças saudáveis de 6 a 29 meses e, em 2007, se estendeu à faixa etária até 59 meses. Em 2010, a vacina sazonal torna-se universal, com início da vacinação a partir dos 6 meses de idade. Essa ampliação da faixa etária para vacinação se deve a algumas características da doença em crianças, tais como: as crianças têm uma carga viral maior nas secreções e apresentam maior duração da doença que os adultos, sendo importantes na cadeia de transmissão da doença; a incidência nas crianças é maior, com taxas de ataque de 30% e 50% em pré-escolares e escolares, respectivamente; a taxa de hospitalização é alta em menores de 2 anos, sendo semelhante a de idosos, e em menores de 1 ano é ainda maior; e a doença em crianças representa um alto consumo de recursos (JEFFERSON *et al.*, 2005).

Em revisão sistemática realizada por Jefferson *et al.* (2005) sobre a eficácia e efetividade da vacina contra gripe em crianças saudáveis, verificou-se que em crianças acima de 2 anos as vacinas com vírus vivos atenuados apresentam uma alta eficácia (79%) e baixa efetividade (38%). O número de doses da vacina viva atenuada aumentou a eficácia da vacina,

de 73%, com uma dose, para 93%, com duas doses. Ao analisar as vacinas inativadas, os autores verificaram uma eficácia de 65% (mais baixa do que a vacina com vírus vivo atenuado) em maiores de 2 anos, enquanto em crianças de 2 anos ou menos, a eficácia foi semelhante à do placebo (24%). Não se verificou efetividade da vacina inativada, ainda que o resultado tenha sido observado em estudo com pequeno número de indivíduos. As vacinas inativadas utilizadas nestes estudos eram aplicadas em apenas uma dose. Em crianças acima de 6 anos as vacinas inativadas apresentaram altas eficácia e efetividade.

A avaliação da efetividade da vacina sobre a internação e otite média aguda não evidenciou diferença em relação ao placebo ou em relação a tratamentos convencionais, ainda que os resultados tenham sido gerados em estudos com baixo poder estatístico.

Ainda segundo Jefferson *et al.* (2005), diferença entre a eficácia e a efetividade da vacina contra gripe verificada nessa revisão poderia ser explicada pela potencial inclusão entre os casos de internação com diagnóstico sindrômico de gripe, de outras infecções causadas por distintos agentes etiológicos não influenza, que resultariam em menor efetividade da vacina, tendo em vista seu efeito biológico específico contra o vírus influenza.

Gonzáles de Dios *et al.* (2013) realizaram revisão sistemática para discutir a universalização da vacina contra influenza em crianças menores de cinco anos, com base na eficácia, efetividade e segurança da vacina. Os resultados indicaram que a vacina é eficaz na infância; a eficácia para vacina inativada é de 58 a 65% e a da vacina viva é de 48 a 82%; quase sempre a eficácia é maior para vacina viva atenuada do que para vacina inativada, e o número de doses também aumenta a eficácia da vacina, 20% maior com duas doses do que com uma dose. A eficácia aumenta também com a idade, é maior em maiores de 6 anos do que em menores de 2 anos, apesar de não haver muitos dados sobre esta última faixa etária. Cabe ressaltar que a eficácia depende do tipo de vírus Influenza predominante e da taxa de ataque da gripe.

As vacinas contra gripe se mostraram efetivas na infância, porém a efetividade é menor que a eficácia. A efetividade da vacina inativada é de 28 a 61% e da vacina viva é de 33 a 38%, apresentando nos estudos em que se comparam as duas vacinas, uma efetividade semelhante. Tal como a eficácia, a efetividade é maior com 2 doses do que com 1 dose, e aumenta com a idade, sendo maior em maiores de 6 anos do que em menores de 2 anos (cabe lembrar que a vacina viva não é administrada para menores de 2 anos). A efetividade também depende do tipo de vírus predominante e da taxa de ataque da doença.

Ainda segundo Gonzáles de Dios et al. (2013) ao se analisar o efeito da vacinação sobre a hospitalização por infecção do trato respiratório inferior, não se encontrou diferenças entre vacinados e não vacinados.

Em outra revisão sistemática, Lukšić *et al.* (2013) encontraram resultados semelhantes aos anteriormente descritos, mas destacam que as vacinas inativadas com adição de adjuvantes apresentam alta eficácia (80%), semelhante as das vacinas de vírus vivos atenuados; argumentam que a vacinação de crianças reduz indiretamente a morbimortalidade por influenza em idosos e chama a atenção para a importância da descrição da composição da vacina utilizada nos estudos e na sua adequação às cepas circulantes do vírus da temporada, o que poderia levar a uma maior eficácia, já que as vacinas não protegem contra antígenos diferentes dos que estão em sua composição.

Por último, faz-se necessário abordar um estudo sobre os dilemas da recomendação da OMS para a composição e tempo de entrega da vacina da gripe para as regiões dos trópicos. Este estudo foi realizado com base nos dados de vigilância dos vírus da gripe de duas cidades do Brasil, localizadas em regiões distintas: Belém, localizada na região equatorial, e São Paulo, localizada entre a região tropical e subtropical. Os dados sobre as cepas circulantes nestas cidades foram coletados entre 1999 e 2007. Os resultados indicam que a melhor recomendação para regiões tropicais seria uma vacina com a mesma composição do hemisfério Norte (HN) e no mesmo tempo, já que a temporada de gripe no Brasil começa muito antes do inverno no hemisfério Sul (HS). A campanha de vacinação contra gripe entre a segunda quinzena de abril e início de maio é tardia em oferecer a proteção esperada (MELLO *et al.*, 2009).

Ainda segundo o mesmo autor, nos anos de realização do estudo, as análises das cepas circulantes isoladas e as que estavam compondo as vacinas em cada temporada eram muito semelhantes, com uma correspondência quase completa. Foram testadas quatro hipóteses de composição e período de entrega das vacinas, tendo sido a melhor opção a composição do HS com entrega três meses mais cedo, situação que resultaria em aumento da proteção de 30 para 65% ($p < 0,01$). Entretanto, essa opção é considerada inviável para o Brasil neste momento, pois a recomendação para o HS é feita em setembro, sendo necessários 6 meses para produzir e entregar as vacinas. Como a temporada de gripe começa em Belém em janeiro, não há tempo hábil para a entrega das vacinas antes da circulação viral na região norte do país. Tem-se tentado um modo de encurtar o tempo de produção da vacina. O Brasil é autossuficiente na

produção desta vacina, que é fabricada pelo Instituto Butantã em São Paulo, o que tende a tornar viável a opção no futuro (MELLO *et al.*, 2009).

2.3.5 Estudos de efetividade da vacina contra pneumococo

O pneumococo pode causar doenças graves como as doenças invasivas (DPI), confirmadas pelo isolamento do *Streptococcus pneumoniae* no sangue, líquido cefalorraquidiano e outros meios estéreis. As pneumonias equivalem a 80-90% de todas as doenças invasivas causadas por esse agente etiológico, mas existem outras doenças como meningite e a septicemia, com elevada morbimortalidade. Além disso, o pneumococo também pode causar doença não-invasiva, situação em que a cultura de fluidos corporais estéreis é negativa e o isolamento do *Streptococcus pneumoniae* é feito em secreções como as das vias respiratórias, como se verifica no caso da pneumonia sem bacteremia, que equivale a 80% de todas as pneumonias pneumocócicas. A letalidade da pneumonia pneumocócica é de 5%, sendo de 20% na doença invasiva com bacteremia e de 30% na meningite (FLANNERY, 2007; JIANG *et al.*, 2012).

São considerados grupos de risco para esta doença: idosos saudáveis acima dos 65 anos, crianças abaixo dos 5 anos (abaixo de 2 anos tem maior incidência e menores de 2 meses são as mais graves), pessoas imunodeprimidas, fumantes e adultos portadores de doenças crônicas como diabetes, bronquite crônica, enfisema, cardiopatia, asplênia, síndrome da imunodeficiência adquirida, insuficiência renal e cirrose hepática. Entretanto qualquer pessoa pode ter esta doença (GOMES, 2001).

No mundo, até hoje foram descobertos aproximadamente 90 sorotipos de pneumococo, entretanto nem todas causam doenças graves, sendo 23 sorotipos responsáveis por 80% a 90% das doenças pneumocócicas graves, como pneumonia, meningite e bacteremia/septicemia. Dentre estes, 11 são responsáveis por 80% das doenças pneumocócicas em crianças menores de 5 anos em todo o mundo.

A valência da vacina significa a quantidade de sorotipos que a vacina cobre. Existem ao todo 4 tipos de vacinas anti-pneumocócicas (polissacarídicas ou conjugadas): a vacina polissacarídea 23 valente, que contém "polissacarídeos" dos 23 sorotipos de bactérias pneumocócicas (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F); a vacina 7 valente conjugada (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F); a vacina 10 valente conjugada (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F); e a vacina 13 valente

conjugada (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2010)².

Entre as vacinas pneumocócicas existentes, a mais antiga disponível nos EUA (desde 1983) é a vacina polissacarídica 23 valente, que é indicada em dose única para idosos saudáveis acima de 65 anos, (ou com reforço após 5 anos, se tomada a primeira dose antes dos 60 anos), crianças acima de 2 anos, adultos com anemia falciforme, asplênicos (ou com indicação de esplenectomia), imunodeprimidos ou com outras doenças de longa duração (que podem receber dose adicional). Esta vacina não é indicada para crianças com idade menor que dois anos, pois seus sistemas imunológicos são ainda pouco eficientes para reconhecer os polissacarídeos capsulares utilizados nas vacinas e produzir uma resposta imunológica. A vacina 23 valente apresenta algumas limitações como baixa efetividade em imunocomprometidos e curta duração do seu efeito protetor, que começa a cair de 3 a 5 anos após a vacinação (MORETTI *et al.*, 2007).

Em 2000, foi lançada nos EUA a vacina conjugada 7 valente, indicada para crianças de 2 meses a 5 anos. A vacina 13 valente foi licenciada para uso nos EUA em 2010, e é indicada para crianças de 2 meses a 5 anos e adultos acima de 50 anos. Também em 2010, começou a ser utilizada no Brasil e em alguns outros países, como Canadá e Finlândia, a vacina 10 valente, recomendada para crianças aos 2, 4 e 6 meses e um reforço dos 12 aos 15 meses. As vacinas conjugadas possuem uma proteína ligada ou conjugada com o polissacarídeo, que a torna potencialmente mais reconhecível pelo sistema imune (mesmo em lactentes a partir de 6 semanas de vida), resultando em resposta imune mais forte e também mais eficaz. Contudo, elas cobrem menos polissacarídeos que a 23 valente (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2010)³

Uma investigação sobre a vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (VPP23) abordou a avaliação do seu custo efetividade na Alemanha, no contexto de introdução das vacinas conjugadas 7 valente e 13 valente. Com a introdução da vacina pneumocócica conjugada 7 valente (VPC7), houve drástica redução das DPI em crianças, ainda que tenha permanecido uma grande carga dessa doença entre os adultos em risco para a doença e idosos. Após o uso da VPC7, houve redução de DPI não só em crianças não vacinadas, mas também

² Site: Johns Hopkins University. Pneumococcal Disease: Prevention & Treatment. Disponível em: <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/solutions-pneumococcal-disease-prevention-treatment.html>. Acesso em: 15 fev.2014.

em adultos não vacinados, atribuída à imunidade de rebanho. Entretanto, um incremento na frequência de sorotipos não contidos na vacina tem sido relatado em vários países, o que pode levar a uma redução nos benefícios da vacina. Portanto, com a introdução da vacina pneumocócica conjugada 13 valente (VPC13), espera-se que diminuam os casos da doença causados pelos seis sorotipos a mais que estão sendo introduzidos. Apesar dos ganhos com a introdução da VPC7 em crianças, a vacinação de idosos e adultos com a VPP23 permanece indicada, já que os sorotipos que não estão inclusos na VPC7 estão aumentando (JIANG *et al.* 2012).

O *Streptococcus pneumoniae* tem sido uma dos principais agentes responsáveis pela morbimortalidade por causas potencialmente evitáveis por vacinação de crianças e idosos. Soneji (2001) avaliou que as reduções na mortalidade de idosos são diferentes segundo raça/etnia e sexo nos EUA, desde a introdução das vacinas pneumocócicas para adultos e crianças. Entre as mulheres e homens brancos e idosos, 70% e 62% respectivamente nunca tinham tomado a VPP23, enquanto entre as mulheres e homens idosos e negros, 51% e 39% respectivamente nunca tinham tomado a vacina, em 2007. Já entre as crianças não haviam quaisquer diferenças étnicas ou de sexo.

Para este estudo foi feita uma análise das taxas históricas de tendência temporal da mortalidade entre idosos de 1968 a 2006, acompanhando os momentos antes da introdução da VPP23 e da VPC7. A análise demonstrou que já havia uma tendência de queda antes da introdução da VPP23, mas que após a sua introdução houve uma redução drástica de 73 para 40 mortes por um milhão de pessoas (1983-1999). Já após a introdução da VPC7, a redução foi mais discreta, de 39 para 30 mortes por um milhão de pessoas, não muito além do esperado pelas taxas históricas de tendência temporal da mortalidade.

Após a introdução da VPP23, só as mulheres brancas acima de 75 anos apresentaram uma redução proporcional da mortalidade para cada aumento de 1% da VPP23. Ainda é possível observar uma diferença entre os sexos no declínio da taxa de mortalidade de pessoas negras. De 1968 a 2006, houve uma redução de 84% para mulheres e de 67% para os homens. Esta taxa entre as mulheres brancas ainda varia entre as faixas etárias acima de 65 anos. Houve ainda dois momentos de aumento nas taxas de mortalidade para todas etnias/raças, faixas etárias e sexos, que foi em 1980, que acredita-se, esteja relacionada com o surgimento do HIV, assim como em 1998/1999, quando houve mudança na classificação internacional de doenças (CID 10).

Observar que os declínios na taxa de incidência da doença não foram acompanhados de perto pelo declínio na taxa de mortalidade mostra a necessidade de se estudar tanto a doença quanto a mortalidade nos estudos de impactos das vacinas e as diferenças étnicas, de idade e de sexo podem dizer sobre uma possível necessidade de adequação das vacinas a grupos alvos e buscar a melhor forma de avaliar os benefícios dos programas de vacinação (SONEJI, 2011).

Um estudo de coorte investigou o risco de hospitalização por infecção aguda do trato respiratório baixo entre crianças indígenas australianas de 5 a 23 meses de idade residentes no Território Norte, após a vacinação antipneumocócica. O esquema vacinal das crianças indígenas australianas apresenta uma peculiaridade em relação à vacina pneumocócica: elas tomam a VPC7 aos 2, 4 e 6 meses de idade e a VPP23 aos 18 meses de idade. Assim, foi avaliada a efetividade deste esquema na redução da internação por IRAB, que são a principal causa de internação e morte de crianças indígenas australianas e também respondem por IRAB recorrentes seguidas de hospitalização, que deixam as crianças mais suscetíveis a desenvolverem bronquiectasias e doença pulmonar crônica (O'GRADY *et al.*, 2010)

Os pesquisadores assumiram que eram necessárias duas doses de VPC7 para proteger contra IRAB e estipularam que o período de risco após cada dose era de 14 dias após a dose, que é o período necessário para resposta imunitária. Os riscos relativos brutos para IRAB foram 20% maiores após cada dose de VPC7 quando comparados com quem não recebeu nenhuma dose, mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão. O risco foi ainda maior (39%) após a complementação com a VPP23. O risco de hospitalização por IRAB nas crianças que receberam doses de VPC7 e depois uma dose da VPP23 foi de 1,81 (IC95% 1,32 – 2,48), geralmente este risco com uma dose adicional de VPP23 foi mais comum em crianças que receberam menos de 3 doses de VPC7. Sendo assim, apesar de ser inegável que a utilização da vacina VPC7 reduziu as DPI no Território Norte, a utilização da VPP23 como dose de reforço deve ser revista diante de tais fatos (O'GRADY *et al.*, 2010, p. 970-978). Duas hipóteses levantadas para tais resultados foram: que pode ocorrer uma rápida substituição dos sorotipos contidos nas vacinas por sorotipos não vacinais e/ou por outros agentes etiológicos que têm uma maior propensão a causar infecção na mucosa; ou uma hiporreatividade imunológica, mas isto é difícil de afirmar, já que a VPC7 tem conseguido eliminar os sorotipos cobertos por ela.

Weatherholtz *et al.* (2010) realizaram um estudo para investigar a doença pneumocócica invasiva uma década depois da introdução da vacina antipneumocócica

conjugada em população indígena americana Navajo de alto risco para a doença. Antes da introdução da VPC7, a taxa de DPI era várias vezes superior a da população americana e apenas 50% dos sorotipos isolados na população Navajo eram do tipo VPC7. As taxas de DPI por 100.000 habitantes devidas aos sorotipos vacinais tiveram uma redução de 100%, caindo de 210 para zero em <1 ano, de 263 para zero em crianças de 1 a 2 anos de idade e de 51 para zero nas de 2 a 5 anos, entre 1995 a 2006. A taxa de DPI para todas as idades por sorotipos vacinais reduziu 89% e a taxa de redução de todos os sorotipos vacinais foi de 24%. Os idosos apresentaram uma redução de 81% na taxa de DPI por sorotipos vacinais, enquanto que a taxa de DPI por sorotipos não vacinais não se alterou para todas as idades, apesar de terem aumentado para alguns sorotipos individuais (1, 3, 7F e 19A), ainda que outros sorotipos não vacinais também tenham diminuído (5 e 18B).

Entre 2004-2006 não houve casos de DPI causados por sorotipos vacinais em menores de 5 anos, sendo essa situação observada desde 2003 em crianças menores de 2 meses de idade. Nesta mesma época, 33% e 42% de DPI em < 5 anos foram causadas por sorotipos das VPC10 e VPC13, respectivamente. Entretanto a DPI ainda continua 3 a 5 vezes maior entre os Navajo, quando comparados à população geral dos EUA, ainda que apresentem baixa mortalidade infantil e alto acesso aos cuidados médicos. Entre os Navajos, não há muitos casos recorrentes de DPI. Esta não substituição de sorotipos vacinais por não vacinais talvez possa ser explicada pela introdução lenta da vacina VPC7, pelo controle no uso de antimicrobianos e também por características intrínsecas às cepas circulantes na comunidade (WEATHERHOLTZ *et al.*, 2010).

Uma investigação sobre doença pneumocócica invasiva causada por sorotipos não incluídos na vacina em população de crianças nativas do Alasca com altos níveis de cobertura por vacina pneumocócica conjugada 7-valente argumenta que, apesar de ter havido redução na DPI devido aos sorotipos vacinais, verificou-se grande aumento dos sorotipos não presentes na VPC7, sendo maior para o sorotipo 19A (que pode ter maior capacidade de invasão que os outros sorotipos), presente na vacina VPC13. Porém, verificou-se também um aumento em sorotipos que não estão incluídos em nenhuma das vacinas (VPC10 e VPC13) (SINGLETON *et al.*, 2007).

O referido estudo foi realizado entre 1995 e 2006, com a introdução da VPC7 em 2001. Três anos após a introdução da vacina, a DPI global diminuiu 67% em crianças indígenas do Alasca menores de dois anos. No entanto, entre 2003 e 2006, houve um aumento de 82% na DPI em crianças menores de 2 anos nativas do Alasca. Em 2004 a taxa de DPI

com sorotipos não vacinais aumentou 140% em comparação com o período pré-vacinação com a VPC7. A DPI por sorotipos vacinais diminuiu 96%, entretanto de 2004 a 2006 o sorotipo 19A causou 28,3% das DPI em crianças do Alasca menores de 2 anos, enquanto a DPI por sorotipos não vacinais, não aumentou significativamente entre as crianças não nativas do Alasca.

Antes da introdução da VPC7, os sorotipos desta vacina causavam 74% das DPI. A cobertura vacinal da VPC7 foi maior para os indígenas do Alasca, para 3 doses das vacinas a cobertura foi de 92,6%, contra 64,6% para os brancos do Alasca e 70,5% para população geral dos EUA. Para 1 dose, a diferença entre nativos do Alasca foi de 75% contra 61,1% das crianças norte americanas aos 3 meses de idade.

O uso da VPC7 em adultos com HIV também levou a uma substituição por sorotipos não vacinais nesta população, assim como nos adultos nativos do Alasca, onde este aumento compensou a redução causada pela vacinação das crianças indígenas com a VPC7. Além disso, após a vacinação houve um aumento no números de hospitalizações de DPI por pneumonia e empiema. Portanto, estes fatores podem representar uma limitação para o uso da VPC7, indicando a necessidade do desenvolvimento de vacinas não dependentes de sorotipos específicos.

É possível que a alta cobertura da VPC7 com drástica redução dos sorotipos desta vacina tenham propiciado a colonização de sorotipos oportunistas. Este estudo apresenta uma preocupação em relação a introdução da vacina VPC7 para as crianças indígenas do Alasca menores de dois anos, crianças estas que apresentavam uma taxa de DPI 3 vezes maior que as crianças não indígenas do Alasca.

“Antes da utilização PCV7 no Alasca, sorotipos PCV7 representaram 86% dos sorotipos isolados não suscetíveis à penicilina, eritromicina ou sulfametoxazol-trimetoprim”. Após a vacinação com a VPC7, houve uma redução na resistência a antibióticos e embora tenha aumentado alguns sorotipos não PVC7 entre eles o 6A e o 19A, que apresentam resistência a antibiótico, o efeito final foi a redução na resistência a antibióticos (SINGLETON *et al.*, 2007).

O estudo de Afonso *et al.* (2013) analisou a efetividade da vacina antipneumocócica 10-valente sobre a taxa de hospitalização por pneumonia de crianças de 2 meses a 2 anos, residentes em cinco capitais brasileiras (Belo Horizonte, Curitiba, Recife, São Paulo e Porto Alegre), entre os anos de 2005 e 2011. A VPC10 foi introduzida no Brasil em 2010, de março a setembro em todas as cidades do país, com um esquema de doses aos 2, 4 e 6 meses no

esquema básico e um reforço aos 12 a 15 meses de idade. Também foram realizados duas campanhas “catch-up” com duas doses para crianças com 7 a 11 meses e mais uma dose de reforço entre 12 a 15 meses de idade ou uma dose para crianças que estavam entre 12 e 24 meses de idade. A VPC10 não está indicada para crianças acima de 2 anos. A cobertura vacinal rapidamente atingiu cobertura superior a 90%.

Durante o período do estudo, foram captadas 197.975 internações de crianças entre 2 meses e 2 anos, das quais 55,1% foram por causas respiratórias e destas, 30,1% foram pneumonia. No período pós vacinação, as taxas de internação por pneumonia reduziram significativamente ($p < 0,001$) em Belo Horizonte (-40,3%), Curitiba (-37,6%) e Recife (-49,3%). Em São Paulo (-13,4%, $p = 0,074$) e Porto Alegre (-23,5%, $p = 0,052$), as reduções não foram significativas. As taxas de internação por causas não respiratórias também tiveram redução em todas as cidades. Porém o efeito da vacina na diminuição das internações por pneumonia é mais evidente quando se faz a diferença entre as reduções por pneumonia e por outras causas não respiratórias, assim o valor final do efeito da vacina nas taxas de internações nas cidades é (Belo Horizonte: -28,7%; Curitiba: -23,3%; Recife: -27,4%; São Paulo: -1,8%; e Porto Alegre: -2,3%).

A diferença entre as cidades quanto à efetividade da vacina foi atribuída à menor cobertura vacinal (80%) atingida nas cidades de São Paulo e Porto Alegre (nas outras cidades, acima de 90%) e ao atraso no início da vacinação em Porto Alegre (3 meses mais tarde), que pode ter resultado em tempo insuficiente para o desenvolvimento de proteção da vacina (AFONSO *et al.* 2013, p. 589-97).

III. JUSTIFICATIVA

As infecções respiratórias agudas são importante causa de morbimortalidade em crianças menores de 5 anos em todo o mundo. A literatura internacional indica que as vacinas têm uma grande importância na prevenção e redução da morbimortalidade por doenças imunopreveníveis na infância, figurando entre elas algumas infecções respiratórias agudas.

Ainda que o Ministério da Saúde do Brasil tenha proposto um esquema vacinal específico para os povos indígenas, tendo em vista a vulnerabilidade desses povos às doenças imunopreveníveis, estudo recente entre os Guarani demonstrou que as doenças respiratórias agudas permanecem como as de maior relevância na morbimortalidade de crianças menores de cinco anos.

Portanto, pretende-se investigar a efetividade das vacinas presentes no calendário vacinal indígena contra diferentes agentes etiológicos das infecções respiratórias agudas na prevenção da hospitalização por DRAB em menores de cinco anos.

IV. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Analisar a efetividade das vacinas presentes no calendário vacinal indígena na prevenção da hospitalização por DRAB em crianças indígenas Guarani menores de cinco anos no sul e sudeste do Brasil.

Objetivos específicos:

- Analisar, para cada vacina com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA, a sua efetividade na prevenção da hospitalização por DRAB nas seguintes condições: (i) ter tomado pelo menos uma dose da vacina; e (ii) ter tomado todas as doses das vacinas preconizadas para a idade;
- Analisar, para o conjunto das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA, a sua efetividade na prevenção da hospitalização por DRAB nas seguintes condições: (i) ter tomado pelo menos uma dose das vacinas preconizadas para a idade; e (ii) ter tomado todas as doses das vacinas preconizadas para a idade;
- Analisar, para o conjunto das vacinas preconizadas no calendário vacinal indígena, a sua efetividade na prevenção da hospitalização por DRAB nas seguintes condições: (i) ter tomado pelo menos uma dose das vacinas preconizadas para a idade; e (ii) ter tomado todas as doses das vacinas preconizadas para a idade.

V. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, do tipo caso-controle, de base populacional, com seleção prospectiva e concorrente de casos e controles e pareamento individual por sexo, faixa etária e local de residência. Foi considerada a razão de dois controles para cada caso (2:1),

Este estudo consiste em um recorte de análise com os dados obtidos para um estudo caso-controle sobre fatores etiológicos para hospitalização de crianças Guarani por DRAB, no qual não se realizou a investigação da efetividade das vacinas (CARDOSO *et al.*, 2013).

Para o recrutamento de casos e controles, implantou-se um sistema de vigilância semanal das hospitalizações de crianças indígenas Guarani residentes nas aldeias integrantes da base populacional do estudo, vigente entre 01/05/2007 e 30/06/2008. À medida que as hospitalizações por suspeita de DRAB eram notificadas pelos enfermeiros das Equipes Multidisciplinares de Saúde Indígena responsáveis pela vigilância, controles elegíveis eram selecionados na lista de crianças residentes na mesma aldeia do caso, procedendo ao pareamento individual.

Foram consideradas somente as entrevistas de casos e controles realizadas até 15 dias após a data da internação do caso. Para cada caso entrevistado, procedeu-se posteriormente a revisão do prontuário hospitalar, com extração de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos, terapêuticos e de evolução clínica, a fim de confirmá-los como casos de DRAB, por meio da avaliação de dois árbitros pediatras independentes. Os controles tiveram seus prontuários ambulatoriais revisados, sempre que possível, a fim de se verificar a eventual consulta com registro de sinais e sintomas respiratórios, mantendo no estudo somente aqueles que respondiam aos critérios de inclusão e exclusão.

Ao fim do período de recrutamento, permaneceram na análise do estudo dos fatores etiológicos para hospitalização por DRAB 120 casos e 201 controles (81 trios e 39 pares).

5.2 População e área do estudo

A população-fonte do estudo foi a de crianças indígenas Guarani menores de cinco anos residentes em 83 aldeias nas regiões sul e sudeste do Brasil. A área de estudo engloba as aldeias situadas no Distrito Sanitário Especial Indígena (DSEI) Litoral Sul (aldeias localizadas desde o litoral do Rio de Janeiro até o litoral do Rio Grande do Sul) e mais a totalidade das aldeias Guarani do interior do estado do Rio Grande do Sul, as quais solicitaram a participar do estudo (Figura 2).

Figura 2: Área do estudo



Fonte: Ladeira e Matta, 2007 (<http://www.trabalhoindigenista.org.br>)

5.3 Definição de caso

Crianças indígenas Guarani menores cinco anos, residentes nas aldeias do estudo e que foram internadas por DRAB (no período do estudo), com diagnóstico confirmado por revisão dos prontuários e classificação de árbitros pediatras com base em evidências clínicas (tosse, coriza, dificuldade para respirar, chiado, dor de ouvido ou dor de garganta), laboratoriais e radiológicas (Cardoso, 2010).

Foi definida como hospitalização a permanência hospitalar maior ou igual a 24 horas.

5.4. Definição de controle

Foi definido como controle a criança livre de sinais e sintomas de doença respiratória aguda no período de duas semanas antes até uma semana após a internação do caso. Além disso, um controle não podia ter sido hospitalizado antes por DRAB e não podia residir no mesmo domicílio do caso índice (pelo risco de superpareamento). Os controles foram pareados individualmente no tempo, por idade (criança com idade mais próxima do caso),

sexo e proximidade geográfica do caso índice (seguindo a seguinte prioridade de seleção: aldeia, Polo-Base, estado e região).

5.5 Amostra

O cálculo amostral para o estudo foi realizado em conformidade com as orientações para cálculo de amostras para Estudos Caso-Controle com múltiplos controles por caso (SCHLESSELMAN, 1982). Definiu-se para o estudo, dois controles por caso ($c=2$), um erro $\alpha=0,05$, um erro $\beta=0,10$ e uma prevalência de exposição média em controles de 50%, pretendo-se detectar uma OR mínima de 2. Com isso, estimou-se um tamanho amostral inicial de 250 casos e 500 controles.

5.6 Variáveis, indicadores e critérios

Os dados vacinais de cada criança participante do estudo foram obtidos por meio de transcrição pelos enfermeiros das Equipes Multidisciplinares de Saúde Indígena do cartão vacinal em posse da mãe ou responsável ou do espelho vacinal da criança, arquivado na unidade de saúde da aldeia. Foram transcritas para o instrumento de coleta de dados do estudo caso-controle todas as doses vacinais aplicadas e respectivas datas de aplicação.

Foram definidos dois critérios para análise de adequação vacinal das crianças indígenas: Critério 1 - ter recebido pelo menos uma dose dos imunobiológicos preconizados para a idade, na data da internação do caso; e Critério 2 - ter recebido todas as doses de imunobiológicos preconizadas para a idade, na data da internação do caso.

Esses dois critérios foram aplicados na construção de diferentes indicadores de situação vacinal, conforme detalhado abaixo:

(a) Análise individual das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA (vacina tetravalente, vacina influenza, vacina pneumocócica 23-valente, individualmente):

Critério 1:

Não exposto: não ter recebido nenhuma dose da vacina com efeito biológico específico contra agente etiológico das IRA, se preconizada para a idade, na data da internação do caso (não vacinado);

Exposto: ter recebido pelo menos uma dose da vacina com efeito biológico específico contra agente etiológico das IRA, se preconizada para a idade, na data da internação do caso (vacinado);

Critério 2:

Não exposto: não ter recebido todas as doses da vacina com efeito biológico específico contra agente etiológico das IRA preconizadas para a idade, na data da internação do caso (não vacinado);

Exposto: ter recebido todas as doses da vacina com efeito biológico específico contra agente etiológico das IRA preconizadas para a idade, na data da internação do caso (vacinado);

(b) Análise combinada das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA (as vacinas tetravalente + influenza + pneumocócica 23-valente):

Critério 1:

Não exposto: não ter recebido pelo menos uma dose de cada uma das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos das IRA preconizadas para a idade, na data da internação do caso (não vacinado);

Exposto: ter recebido pelo menos uma dose de cada uma das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos das IRA preconizadas para a idade, na data da internação do caso (vacinado);

Critério 2:

Não exposto: não ter recebido todas as doses de cada uma das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos das IRA preconizadas para a idade, na data da internação do caso (não vacinado);

Exposto: ter recebido todas as doses de cada uma das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos das IRA preconizadas para a idade, na data da internação do caso (vacinado);

(c) Análise combinada das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA, acrescidas das vacinas contra varicela e sarampo, que apresentam maior risco de complicação por pneumonia (as vacinas tetravalente, influenza, pneumocócica 23-valente, varicela e tríplice viral):

Critério 1:

Não exposto: não ter recebido pelo menos uma dose de cada uma das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos das IRA preconizadas para a idade + varicela e sarampo , na data da internação do caso (não vacinado);

Exposto: ter recebido pelo menos uma dose de cada uma das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos das IRA preconizadas para a idade + varicela e sarampo , na data da internação do caso (vacinado);

Critério 2:

Não exposto: não ter recebido todas as doses das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos das IRA preconizadas para a idade + varicela e sarampo e, na data da internação do caso (não vacinado);

Exposto: ter recebido todas as doses das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos das IRA preconizadas para a idade + varicela e sarampo, na data da internação do caso (vacinado);

(d) Análise combinada das vacinas preconizadas para a idade, independentemente de terem ou não efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA, (BCG, hepatite B, tetravalente, poliomielite, rotavírus, influenza, febre amarela, tríplice viral, varicela e pneumocócica 23 –valente):

Critério 1:

Não exposto: não ter recebido pelo menos uma dose de cada uma das vacinas preconizadas para a idade, na data da internação do caso (não vacinado);

Exposto: ter recebido pelo menos uma dose de cada uma das vacinas preconizadas para a idade, na data da internação do caso (vacinado);

Critério 2:

Não exposto: não ter recebido todas as doses das vacinas preconizadas para a idade, na data da internação do caso (não vacinado);

Exposto: ter recebido todas as doses das vacinas preconizadas para a idade, na data da internação do caso (vacinado);

Em seguida, são detalhadas algumas condições adicionais consideradas por ocasião da classificação da situação vacinal das crianças, baseadas na revisão da literatura:

- 1) A criança cuja idade não previa recomendação de nenhuma dose de um determinado imunobiológico foi excluída do universo de análise daquele imunobiológico;
- 2) Após a aplicação da vacina, é necessário um tempo para que se produza uma resposta imunológica que confira proteção aos vacinados. Esse tempo pode variar de vacina para vacina mas, na maioria das vacinas com efeito biológico contra agentes causadores das IRA, essa proteção ocorre em torno de 15 dias. Sendo assim, a criança (caso ou controle) foi considerada vacinada para uma dada vacina se, no momento da internação do caso, a vacina em questão já havia sido aplicada há pelo menos 15 dias.
- 3) A vacina contra rotavírus foi implantada no Calendário Vacinal Indígena a partir de 2006. Assim, nas crianças nascidas antes de 2006, considerou-se que a vacina rotavírus não se aplicava.
- 4) Apenas uma criança tomou Hib e DTP separadas. Tendo em vista que não existe diferença de eficácia quando se aplica essas vacinas separadamente ou de forma conjugada (Andrade *et al.*, 2004), essa criança foi incorporada à análise das demais crianças que foram vacinada com a vacina tetravalente (DPT+Hib).

As demais variáveis incluídas nesta análise foram utilizadas para controle de confundimento. Foram definidas como potenciais variáveis de confundimento aquelas que se mantiveram associadas de forma independente e estatisticamente significativa com a hospitalização por DRAB na análise de regressão logística multivariada condicional hierárquica do estudo caso-controle inicial sobre determinantes da hospitalização por esses agravos nas crianças Guarani (Cardoso *et al.*, 2013), acrescidas da situação vacinal da criança para as demais vacinas sem efeito biológico específico contra agentes causadores das IRA, conforme detalhamento a seguir (Anexo 1):

- Nível socioeconômico: renda estável per capita domiciliar;
- Fatores ambientais: número de moradores no domicílio; exposição a poluição intra-domiciliar (localização do fogo no interior do domicílio sem divisória de cômodos);
- Características maternas: idade materna;
- Peso ao nascer;
- Vacinado com outras vacinas sem efeito biológico específico contra IRA (com pelo menos uma dose ou com todas as doses). Para a construção desse indicador, foram

consideradas as doses aplicadas das vacinas BCG, anti-hepatite B, anti-poliomielite, anti-rotavírus humano e contra febre amarela. Pretende-se, ao ajustar a efetividade das vacinas contra IRA por essa variável, controlar potenciais efeitos não biológicos e não mensuráveis relacionados ao maior cuidado e acesso aos serviços de saúde por parte das crianças que receberam mais vacinas.

5.7 Análise

O banco de dados deste estudo foi construído a partir da digitação dos dados do estado vacinal de cada criança no *software* Epi-Info 2000. Esses dados foram transformados em arquivo do Excel 97-03 e unidos ao banco de dados do estudo caso-controle sobre determinantes da hospitalização por DRAB. O banco resultante foi convertido para análise no pacote estatístico STATA 12 (College Station, TX, USA).

Inicialmente, realizou-se a distribuição de frequência de casos e controles segundo categorias "não vacinado" (não exposto) e "vacinado" (exposto) para cada um dos indicadores de vacinação considerados na análise.

Para estimar as medidas de associação brutas entre as situações de vacinação e o desfecho, realizou-se regressão logística condicional, obtendo-se OR brutas e respectivos intervalos de confiança a 95% (ao nível de significância de 5%). Em seguida, procedeu-se uma sequência de análises logísticas condicionais multivariadas, considerando diferentes modelos de ajuste, tendo em vista os níveis hierárquizados do estudo caso-controle inicial e a situação vacinal para as demais vacinas sem efeito biológico específico contra agentes causadores das IRA. Abaixo, são apresentados os modelos multivariados finais 1 e 2. Os modelos multivariados intermediários são apresentados nos anexos 3 e 4.

- Modelo Final 1: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio, localização do fogo principal, idade materna e peso ao nascer;
- Modelo Final 2: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio, localização do fogo principal, idade materna, peso ao nascer e vacinação com outras vacinas sem efeito biológico específico contra IRA.

Foi estimada a efetividade de cada situação vacinal, com respectivos intervalos de confiança, considerando as fórmulas:

- Efetividade vacinal (EV) = $(1 - OR) \times 100$.
- Limite superior do IC_{95%} da EV: $(1 - \text{lim inferior do IC}_{95\%} \text{ da OR}) \times 100$

- Limite inferior do IC_{95%} da EV: $(1 - \text{lim superior do IC}_{95\%} \text{ da OR}) \times 100$

VI. ASPÉCTOS ÉTICOS

Para a realização da pesquisa original, foram seguidos os procedimentos éticos preconizados na legislação vigente, que incluem as aprovações nas instâncias de controle social no Subsistema de Atenção à Saúde Indígena, no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da ENSP/FIOCRUZ (Parecer nº 130/05), na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS/MS) (Parecer nº 154/2006) e a autorização para ingresso em Terra Indígena da Fundação Nacional do Índio (FUNAI) (Autorização nº 23/CGEP/07). Na realização da pesquisa foram coletados, no momento da entrevista, os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assinados por cada representante da criança selecionada para o estudo. Este estudo é um dos objetivos da pesquisa original.

VII. RESULTADOS

Das 321 crianças incluídas no estudo caso-controle sobre fatores associados à hospitalização Guarani por DRAB, não foi possível recuperar dados sobre vacinação de 8 (3 casos e 5 controles). Isso resultou na perda completa de 2 duplas e de um trio e na perda parcial de um controle que fazia parte de um trio. Portanto, as análises do estado vacinal foram realizadas em 313 crianças (79 trios e 38 pares). Obtendo-se uma amostra de 117 casos e 196 controles pareados (79 trios e 38 pares). Essa amostra confere um poder de 85% para detectar uma Odds Ratio maior ou igual a 2,5 como significante no nível de 5%, se a prevalência de exposição entre controles variar de 11% a 78% (teste monocaudal).

Na tabela 2 são apresentadas as efetividades contra hospitalização por DRAB brutas e ajustadas e respectivos IC_{95%} das diferentes vacinas que compõem o calendário vacinal indígena, comparando crianças que receberam pelo menos uma dose da vacina preconizada para idade na data da internação do caso às crianças que não receberam nenhuma dose.

Tabela 2: Análise bruta e ajustada da efetividade das vacinas com base no critério 1- pelo menos uma dose de vacina aplicada.

VACINAS	CASOS n (%)	CONTROLES n (%)	Análise bruta		Análise ajustada pelo modelo final 1		Análise ajustada pelo modelo final 2	
			EV(%)	IC _{95%} (%)	EV(%)	IC _{95%} (%)	EV(%)	IC _{95%} (%)
TETRA								
Não	10 (9,7)	24 (13,7)						
Sim	93 (90,3)	151 (86,3)	-77	-380 a 35	-50	-774 a 74	-40	-773 a 78
INFLUENZA								
Não	37 (44,6)	53 (38,7)						
Sim	46 (55,4)	84 (61,3)	18	-74 a 61	35	-183 a 85	46	-155 a 89
PNEUMO								
Não	11 (37,9)	22 (39,3)						
Sim	18 (62,1)	34 (60,7)	27	-183 a 81	0	-7226 a 99	*	*
TOMOU CONJUNTO DAS VACINAS CONTRA IRA								
Não	52 (50,5)	87(49,7)						
Sim	51 (49,5)	88 (50,3)	1	-173 a 44	18	-120 a 69	22	-112 a 71
TOMOU CONJUNTO DAS VACINAS CONTRA IRA + SCR + VARICELA								
Não	61 (59,2)	107 (61,1)						
Sim	42 (40,8)	68 (38,9)	-7	-91 a 40	22	104 a 70	26	-97 a 73
ESQUEMA VACINAL COMPLETO PARA IDADE								
Não	84 (71,8)	137 (69,9)						
Sim	33 (28,2)	59 (30,1)	13	-60 a 51	46	-56 a 81	**	**

Modelo final 1: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio, localização do fogo principal, idade materna e peso ao nascer

Modelo final 2: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio, localização do fogo principal, idade materna, peso ao nascer e conjunto das vacinas não IRA.

* Não foi possível estabelecer efetividade ajustada pelo modelo final 2 para vacina pneumo

** Não se aplica (NSA): a variável de ajuste, conjunto das vacinas não IRA, dentre as vacinas que a compõe fazem o esquema vacinal completo estão as que fazem parte do conjunto das vacinas não IRA, portanto não tem sentido ajustar por esta variável.

EV: efetividade vacinal

Nenhuma situação vacinal testada apresentou efetividade estatisticamente significativa contra hospitalização por DRAB, quando considerado critério de pelo menos uma dose de vacina (Critério 1) (Tabela 2).

Ainda que nenhuma efetividade tenha sido estatisticamente significativa, verificou-se que, entre as vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA, crianças vacinadas com anti-influenza e antipneumocócica 23-valente apresentaram, na análise bruta, taxas de hospitalização por DRAB 18% (IC_{95%}: -74% a 61%) e 27% (IC_{95%}: -181% a 81%) menores do que as não vacinados, respectivamente. Por outro lado, crianças vacinadas com pelo menos uma dose de vacina tetravalente apresentaram taxa bruta de hospitalização 77% maior que as não vacinadas.

O conjunto das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA apresentou um fraco efeito protetor (EV= 1%; IC_{95%}: -173% a 44%) na análise bruta, sofrendo inversão do efeito, ao considerar conjunto das vacinas contra IRA em combinação às vacinas contra sarampo e varicela (EV= -7%; IC_{95%}: -91% a 40%), pelo critério 1.

Ao considerar todas as vacinas preconizadas no calendário vacinal indígena pelo critério 1, independentemente do seu efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA, evidenciou-se que a taxa bruta de hospitalização por DRAB entre os vacinados com pelo menos uma dose de cada vacina foi 13% (IC_{95%}: -60% a 51%) menor do que entre os não-vacinados.

Quando se estimou a efetividade das vacinas pelo critério 1 utilizando para ajuste de potenciais confundimentos as variáveis definidas no modelo final 1, verificou-se um incremento na sua magnitude em praticamente todas as vacinas individuais ou naqueles testadas em conjunto, exceto para a vacina antipneumocócica 23-valente, quando analisada individualmente (Tabela 2). No caso da vacina tetravalente, que apresentou taxa bruta de hospitalização maior entre as crianças vacinadas, a efetividade na análise ajustada pelo modelo final 1 manteve-se negativa, ainda que com menor magnitude e não estatisticamente significativa.

Ao realizar ajuste adicional pela situação vacinal com as demais vacinas sem efeito biológico específico contra IRA (modelo final 2), observou-se um incremento adicional na efetividade vacinal contra hospitalização por DRAB, exceto para a vacina anti-pneumocócica 23-valente isolada, para a qual não foi possível estimar tal efeito.

Na tabela 3 são apresentadas as efetividades contra hospitalização por DRAB brutas e ajustadas e respectivos IC_{95%} das diferentes vacinas que compõem o calendário vacinal indígena, comparando crianças que tomaram todas as doses das vacinas preconizadas para a idade da criança na data da internação do caso às crianças que não receberam todas as doses preconizadas para idade.

Tabela 3: Análise bruta e ajustada da efetividade das vacinas com base no critério 2: todas as doses de vacina preconizadas para a idade aplicadas.

VACINAS	CASOS n (%)	CONTROLES n (%)	Análise bruta		Análise ajustada pelo modelo final 1		Análise ajustada pelo modelo final 2	
			EV(%)	IC _{95%} (%)	EV(%)	IC _{95%} (%)	EV(%)	IC _{95%} (%)
TETRA								
Não	45 (43,7)	37 (41,7)						
Sim	58 (46,3)	102 (58,3)	5	-64 a 45	27	-80 a 70	33	-72 a 74
INFLUENZA								
Não	60 (72,3)	93 (67,9)						
Sim	23 (27,7)	44 (32,1)	17	-82 a 63	-64	-588 a 61	-52	-670 a 70
PNEUMO								
Não	11 (37,9)	22 (39,3)						
Sim	18 (62,1)	34 (60,7)	27	-183 a 81	0	-7226 a 99	*	*
TOMOU CONJUNTO DAS VACINAS CONTRA IRA								
Não	81 (78,6)	135 (77,1)						
Sim	22 (21,4)	40 (22,9)	14	-68 a 56	3	-206 a 69	11	-204 a 74
TOMOU CONJUNTO DAS VACINAS CONTRA IRA + SCR + VARICELA								
Não	93 (90,3)	157 (89,7)						
Sim	10 (9,7)	18 (10,3)	20	-90 a 67	39	-157 a 86	49	-143 a 89
ESQUEMA VACINAL COMPLETO PARA IDADE								
Não	114 (97,4)	181 (92,4)						
Sim	3 (2,6)	15 (7,6)	70	-10 a 92	56	-148 a 92	**	**

Modelo final 1: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio, localização do fogo principal, idade materna e peso ao nascer

Modelo final 2: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio, localização do fogo principal, idade materna, peso ao nascer e conjunto das vacinas não IRA

* Não foi possível estabelecer efetividade ajustada pelo modelo final 2 para vacina pneumo

**Não se aplica (NSA): a variável de ajuste, conjunto das vacinas não IRA, dentre as vacinas que a compõe fazem o esquema vacinal completo estão as que fazem parte do conjunto das vacinas não IRA, portanto não tem sentido ajustar por esta variável.

EV: efetividade vacinal

Nenhuma situação vacinal testada apresentou efetividade estatisticamente significativa contra hospitalização por DRAB, quando considerado critério de ter recebido todas as doses das vacinas preconizadas para idade na data da internação do caso (Critério 2) (Tabela 3).

Na análise bruta, as três vacinas individuais com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA apresentaram menor taxa de hospitalização por DRAB entre as crianças vacinadas. Na vacina TETRA, esta efetividade foi de apenas 5% (IC_{95%}: -64% a 45%), enquanto que para as vacinas anti-influenza (17%; IC_{95%}: -82% a 63%) e antipneumocócica 23-valente (27%; IC_{95%}: -183% a 81%), as efetividades foram maiores, ainda que não significativas (Tabela 3).

Para o conjunto de vacinas com efeito biológico específico contra agente etiológicos de IRA, verificou-se efeito protetor bruto contra hospitalização por DRAB, que sofreu incremento de magnitude após o acréscimo das vacinas contra sarampo e varicela.

Considerando todas as vacinas preconizadas pelo calendário vacinal indígena, chega-se à maior efetividade do estudo (70%; IC_{95%}: -10% a 92%), ainda que não significativa.

Quando se ajusta as efetividades por potenciais fatores de confundimento considerados no modelo final 1, verifica-se incremento da efetividade da vacina tetravalente (27%; IC_{95%}: -80% a 70%), inversão no sentido da associação da vacina anti-influenza (-64%; IC_{95%}: -588% a 61%), que passa a conferir risco de hospitalização, e ausência de efetividade da vacina antipneumocócica 23-valente, quando consideradas individualmente.

Por outro lado, o conjunto das vacinas com efeito biológico específico contra os agentes etiológicos de IRA, quando ajustado pelas demais variáveis do modelo final 1, apresenta uma queda na magnitude da efetividade contra hospitalização por DRAB em relação à análise bruta. No entanto, a magnitude da efetividade aumenta quando são acrescentadas as vacinas contra sarampo e varicela (Tabela 3).

Na análise ajustada do conjunto das vacinas que compõe o esquema vacinal indígena, verificou-se queda de 14 pontos percentuais na magnitude da efetividade, ainda que a mesma tenha permanecido como a maior entre as efetividades das situações vacinais testadas.

Ao adicionar às variáveis de ajuste do modelo final 1 a situação vacinal pelas demais vacinas sem efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA (modelo final 2), a vacina tetravalente apresentou incremento da efetividade em relação ao modelo 1 de ajuste. A vacina anti-influenza sofreu inversão na direção da associação em relação a análise bruta, conferindo risco de hospitalização, porém com magnitude menor que o risco verificado no modelo final 1. Não foi possível estimar o efeito da vacina antipneumocócica 23-valente.

A magnitude da efetividade do conjunto das vacinas com efeito biológico específico contra os agentes etiológicos de IRA foi menor do que o efeito verificado na análise bruta, mas maior do que o efeito verificado após ajuste pelo modelo final 1. Quando foram acrescentadas as vacinas contra sarampo e varicela, a efetividade aumentou para 49% (IC_{95%}: -143% a 89%).

VIII. DISCUSSÃO

As IRA são uma das principais causas de hospitalização e mortalidade entre as crianças em todo o mundo (SCHLUGER, 2011). As formas graves de IRA são mais prevalentes em populações de países e regiões mais pobres, nos quais os determinantes sociais interferem negativamente na exposição a fatores de risco e no acesso dessas crianças aos serviços de saúde. No Brasil, recente estudo sobre doenças respiratórias agudas baixas na etnia Guarani no sul e sudeste confirmou elevadas taxas de hospitalização e mortalidade por essas causas, concentradas em crianças menores de cinco anos, tendo sido observada a relevância das condições socioeconômicas e ambientais como determinantes da situação de saúde verificada (CARDOSO *et al.*, 2010; 2011; 2013).

Programas de controle de IRA indicam como estratégias necessárias para reduzir a morbimortalidade por essas causas, o controle dos fatores de risco, a detecção oportuna e o manejo adequado dos casos com base em protocolos de atenção, uso racional de antibióticos, bem como a vacinação (BENGUIGUI, 1998; 2002).

Segundo a OMS, uma das principais estratégias para o controle das IRA tem sido a imunização. As vacinas têm sido utilizadas como uma importante ferramenta na redução da morbimortalidade por doenças imunopreveníveis em todo mundo e têm apresentado um grande impacto nesta direção, como pode ser verificado nos exemplos de sucesso, como o da erradicação da varíola, eliminação de casos autóctones de sarampo no Brasil e controle da poliomielite. Berezin (2012), ao discutir uma publicação sobre mortalidade por pneumonia em crianças no Brasil, argumenta que a efetividade das vacinas pneumocócicas aumenta à medida que incrementa a especificidade na definição de pneumonia. Além disso, o autor chama atenção para o fato que a redução da mortalidade por essa causa em países mais pobres ocorre junto com as melhorias socioeconômicas da população, mesmo antes da introdução das vacinas.

A efetividade vacinal é uma medida do efeito da vacinação em condições reais. Ela mede o impacto da vacina na redução da morbimortalidade associada ao agente infeccioso imunoprevenível. Geralmente, são realizados estudos observacionais, sendo mais comumente definido como desfecho de interesse a incidência da própria doença. Contudo, a efetividade de uma vacina pode ser verificada para inúmeros desfechos de interesse como, por exemplo, formas graves, hospitalizações, mortalidade ou complicações da doença (WEINBERG & SZILAGYI, 2010; GALIL *et al.*, 2002).

A efetividade de uma vacina depende de vários fatores, tais como a eficácia da vacina, o desfecho de interesse, as condições da rede de frio para conservação de imunobiológicos, as condições que interferem na imunogenicidade, como a presença de anticorpos maternos, o nível de cobertura vacinal e a imunidade de rebanho, a história pregressa de doenças imunopreveníveis e o acesso aos serviços de saúde (WEINBERG & SZILAGYI, 2010).

A análise da efetividade da vacina tetravalente (DPT + Hib) evidenciou efeito no sentido de proteção da hospitalização por DRAB apenas quando se considerou a condição de doses completas para a idade (Critério 2). Nesse critério, a magnitude da proteção foi crescente, partindo de 5% (IC_{95%}: -64% a 45%), na análise bruta, para 33% (IC_{95%}: -72% a 74%), na ajustada pelas variáveis do modelo final 2. Tais achados encontram semelhanças com o estudo de Andrade *et al.* (2004), no qual os autores encontraram uma efetividade de 31% (IC_{95%}: -9% a 57%) para crianças vacinadas com mais de uma dose de Hib. Os autores discutem que apenas uma dose da vacina não era suficiente para desenvolver imunidade contra Hib, não protegendo, portanto, estas crianças da hospitalização por pneumonia.

Os autores levantaram duas hipóteses para justificar a falta de significância estatística e a baixa efetividade da vacina tetravalente contra hospitalização por pneumonia devido a Hib: a imunidade de rebanho, pois elevadas coberturas vacinais contribuiriam para diminuir a prevalência de Hib na população, reduzindo a circulação dos agentes infecciosos e a consequente ocorrência da doença, mesmo em não vacinados. No caso Guarani, não se conhece a cobertura vacinal da tetravalente na ocasião da pesquisa, mas dados disponibilizados pela FUNASA relativos a 2008 indicam uma cobertura de 90% para a vacina TETRA para indígenas a nível nacional (FUNASA, 2009). Assim, é possível que em aldeias do sul e sudeste essa cobertura fosse elevada, justificando a baixa de efetividade da vacina nos indígenas, pela imunidade de rebanho.

A outra hipótese se refere ao fato de que a maioria dos casos de pneumonia não é causada pela bactéria *Haemophilus influenzae*, sendo a efetividade da vacina maior contra a

meningite (ANDRADE *et al.*, 2004). Desta forma, a efetividade da vacina Hib contra hospitalização por DRAB seria mesmo baixa, ao considerar que entre os casos de DRAB hospitalizados Guarani essa etiologia poderia ser pouco frequente.

A vacina influenza apresentou efetividade de 46% (IC_{95%}: -155% a 89%) quando analisada com base no critério 1 (pelo menos 1 dose no último ano), mas sem significância estatística. Entretanto, quando se utilizou o critério 2, que buscava investigar a efetividade na presença de todas as doses preconizadas para a idade, houve uma inversão na direção da associação, sendo verificada uma taxa de hospitalização por DRAB 52% (IC_{95%}: -670% a 70%) maior nas crianças Guarani vacinadas com todas as doses preconizadas para a idade (2 doses no primeiro ano, mais uma dose anual a partir do primeiro ano) em comparação às demais condições vacinais. Esse efeito, a princípio inesperado, diverge dos achados de Gonzáles de Dios *et al.* (2013) que, em sua revisão sistemática sobre a vacinação universal contra gripe em pediatria, reportaram maior efetividade ao aplicar duas doses da vacina do vírus influenza inativado quando comparada à aplicação de uma dose.

Os resultados Guarani sugerem que, ao realocar as crianças que receberam a dose anual da vacina influenza sem as duas doses preconizadas no primeiro ano de vida como não vacinadas, crianças de fato imunizadas com uma dose da vacina passaram a pertencer ao grupo não exposto, invertendo a direção da associação. Isso sugere que a vacina anti-influenza sazonal seja relevante para a proteção das crianças Guarani, ainda que o esquema inicial com duas doses no primeiro ano de vida não tenha sido cumprido.

Outro ponto relevante que contribui para maior efetividade da vacina contra influenza é a sua adequação às cepas circulantes do vírus da temporada (Mello *et al.*, 2009; Lukšić *et al.*, 2013). Desconhece-se a circulação viral em aldeias, mas não há motivos para supor que as cepas de vírus circulantes em aldeias do sul e sudeste sejam diferentes daquelas isoladas na população geral do entorno.

Na ocasião da coleta de dados da pesquisa Guarani, o calendário vacinal indígena recomendava a aplicação de apenas uma dose da vacina pneumocócica 23-valente. Portanto, não há uma modificação na sua efetividade quando aplicados os critérios 1 e critério 2 do estudo. Na análise bruta, a vacina antipneumocócica apresentou efetividade de 27% (IC_{95%}: -183% a 81%), mas sem significância estatística. Essa efetividade se assemelha àquela reportada por Afonso *et al.* (2013) em Belo Horizonte, onde a efetividade da vacina sobre a taxa de hospitalização por pneumonia em crianças de 2 a 24 meses de idade, correspondeu a 28,7%.

Na análise ajustada da vacina pneumocócica 23-valente pelo modelo final 1, desapareceu a efetividade verificada na análise bruta, além de não ter sido possível estimar a efetividade ao ajustar pelo modelo final 2. Tendo em vista que a vacina anti pneumocócica 23-valente era indicada para crianças com 2 anos ou mais de idade e que o estudo foi realizado em crianças menores de cinco anos, mas a maior concentração de hospitalizações se deu em crianças com idade inferior a 2 anos, é possível que o reduzido número de crianças elegíveis para a vacinação tenha conferido baixo poder do estudo para detectar a associação investigada, particularmente quando consideradas outras variáveis de ajuste (Anexos 2 e 3). Esta hipótese pode ser corroborada pelos resultados das análises intermediárias e anteriores ao modelo final 1, em que se verificou efetividade crescente da vacina, atingindo 48% (IC_{95%}: -331 a 94), após ajuste por renda estável *per capita* domiciliar, número de moradores no domicílio, localização do fogo principal e idade materna (Anexos 4 e 5).

Outras questões poderiam interferir diretamente sobre a efetividade da vacina antipneumocócica. Por exemplo, a substituição, na nasofaringe dos portadores de pneumococo na comunidade, dos sorotipos presentes na vacina anti pneumocócica 23-valente por outros sorotipos não presentes na vacina, o que reduziria o efeito de proteção vacinal, tal como verificado em indígenas dos Estados Unidos com a utilização da vacina conjugada 7-valente (O'GRADY *et al.*, 2010; SINGLETON *et al.*, 2007). Não foram identificadas publicações acerca dos sorotipos prevalentes em populações indígenas no Brasil e sobre mudanças nos sorotipos prevalentes a partir da introdução das vacinas. Segundo Moretti *et al.* (2007), a baixa efetividade da vacina pode decorrer também de baixa imunidade associada à desnutrição. Em recente publicação sobre estado nutricional das crianças Guarani residentes em aldeias do Rio de Janeiro e São Paulo, Barreto *et al.* (2014) reportaram elevadas prevalências de anemia e desnutrição, particularmente pelo indicador estatura para idade.

A análise da efetividade pelo critério 1 do conjunto das vacinas com efeito biológico específico contra IRA (tetravalente, anti influenza e anti pneumocócica 23-valente) revela um incremento da efetividade após ajuste pelas variáveis de confundimento, partindo de 1% (IC_{95%}: -73% a 44%), na análise bruta, e atingindo 22% (IC_{95%}: -112% a 71%) após ajuste pelas variáveis do modelo final 2. Já no critério 2, a situação vacinal perde efetividade na análise ajustada, saindo de 14% (IC_{95%}: -68% a 56%) na análise bruta e chegando a 11% (IC_{95%}: -204% a 74%), na análise ajustada. É provável que o efeito verificado isoladamente para a vacina anti-influenza, de classificação de crianças com uma dose anual dessa vacina como não exposto tenha atenuado a efetividade do conjunto das vacinas com efeito específico

contra agentes etiológicos de IRA, reforçando a hipótese de relevância da vacina influenza para as crianças indígenas.

Acrescentando às análises do conjunto das vacinas com efeito biológico específico contra agentes etiológicos de IRA as vacinas contra sarampo e varicela, observou-se um aumento de efetividade em ambos os critérios utilizados, mas a efetividade foi mais elevada ao considerar todas as doses vacinais preconizadas para a idade da criança (49%; IC_{95%}: -143% a 89%). Considerando a baixa ocorrência de sarampo no Brasil (mais por surtos relacionados a casos importados) e a provável identificação dos casos de varicela e sarampo, quando os mesmos ocorrem na população no sul e no sudeste, é possível supor que esta situação vacinal analisada sirva como uma proxy dos achados para o conjunto total de vacinas preconizadas para a idade, independente do seu efeito específico contra IRA, indicando a existência de possíveis efeitos não biológicos que protegem as crianças Guarani da hospitalização por DRAB, relacionados aos cuidados e acesso aos serviços de saúde (BEREZIN, 2012; BENGUIGUI, 2002).

Por fim, a análise de todas as vacinas preconizadas pelo calendário vacinal indígena evidenciou a maior efetividade entre todas as situações vacinais testadas, atingindo 46% (IC_{95%}: -56% a 81%) e 56% (IC_{95%}: -148% a 92%) na análise ajustada, quando considerados os critérios 1 e 2, respectivamente, ainda que sem significância estatística. Tais resultados reforçam a hipótese de que fatores ligados aos cuidados e ao acesso aos serviços de saúde interagem com o efeito biológico das vacinas, conferindo maior proteção às crianças que recebem maiores cuidados. É possível que a vacina contra rotavírus esteja contribuindo muito para a elevada efetividade do conjunto das vacinas, já que em análises exploratórias encontrou-se efetividade de 57% (IC_{95%}: -86% a 90%) e 74% (IC_{95%}: -95% a 93%) para esta vacina analisada isoladamente, considerando uma ou duas doses aplicadas, respectivamente. Como amplamente reconhecido, existe um círculo vicioso desnutrição-infecção. As diarreias, preveníveis pela vacina contra rotavírus, em combinação com as IRA, se constituem nas principais doenças envolvidas nesse círculo vicioso (BARRETO, 2011; OLINTO *et al.*, 1993).

A ausência de efetividade estatisticamente significativa das vacinas específicas contra agentes etiológicos de IRA, isoladamente ou em conjunto, bem como de todas as vacinas preconizadas no calendário vacinal indígena em 2007 e 2008, deve ser olhada com cautela, na medida em que alguns aspectos relevantes podem ter contribuído para esse resultado. Inicialmente, deve-se destacar que foi considerado o conjunto das hospitalizações com diagnóstico confirmado de IRA por revisão de prontuário. Contudo, não há evidências sobre a

hipótese etiológica desses casos. Desta forma, a efetividade de uma vacina testada dependerá da etiologia dos casos considerados na análise, situação inviável de se reconhecer em grande parte dos hospitais do estudo e em um contexto de realização de um estudo observacional caso-controle. De fato, em análise subsequente dos sinais clínicos, laboratoriais e radiológicos dos casos considerados no estudo, verificou-se alta prevalência de sibilância e sinais obstrutivos das vias respiratórias, particularmente em crianças menores de 2 anos de idade, o que sugere que parcela desses casos seja de bronquiolite, uma IRA causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR), que não é imunoprevenível. Em resumo, os casos teriam baixa especificidade do diagnóstico (Berezin, 2012), resultando em potencial perda de efetividade nas análises.

Outro aspecto é o tamanho da amostra, que pode ter impactado negativamente no poder do estudo. Inicialmente, para o estudo original sobre fatores etiológicos para IRA (Cardoso, 2010), estimou-se um tamanho de amostra maior que o realmente obtido ao final do estudo. Isso se deve ao fato de que a coleta de dados ocorreu de forma prospectiva, encerrando-se a coleta ao se atingir o tamanho de amostra desejada. Contudo, a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão resultou em tamanho de amostra final inferior ao inicialmente estimado.

Por fim, em face do desenho de estudo e das condições para sua realização, considerou-se como desfecho de interesse a hospitalização por DRAB e não a incidência da doença na população, conforme muitos estudos investigam. Sabe-se que a hospitalização é resultante de condições clínicas, mas também de aspectos sociais, sendo particularmente influenciada por questões de acesso e qualidade dos serviços de saúde. Assim, podem ocorrer distorções na análise da efetividade, decorrentes de particularidades dessa população no que se refere à relação com os serviços de saúde.

Apesar desses aspectos referidos, os resultados sugerem associações das situações vacinais testadas coerentes com efeitos biológicos protetores das vacinas, e revelam ainda efeitos de maior magnitude da efetividade, quando analisado o conjunto das vacinas, sugerindo que o estado vacinal seja também uma *proxy* do cuidado.

IX. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo é um dos pioneiros na investigação da efetividade de vacinas em povos indígenas no Brasil. Nas buscas bibliográficas realizadas, só foi encontrada uma dissertação

de Spindel R. (1995), sobre a “Avaliação da efetividade da vacinação contra o sarampo em crianças das tribos indígenas caiabi e caiapó, habitantes de áreas malarígenas. Parque Indígena do Xingu, Brasil Central”.

Os resultados evidenciam a relevância do cumprimento e aplicação de todas as doses preconizadas das vacinas contidas no calendário vacinal indígena, para se reduzir a hospitalização por DRAB nas crianças Guarani, ainda que as associações encontradas não tenham sido estatisticamente significativas. Contudo, verifica-se também que os efeitos protetores das vacinas suplantam os efeitos biológicos específicos esperados contra agentes etiológicos de IRA, indicando que elas refletem também uma situação mais geral de cuidados e acesso à saúde, como importante estratégia de redução da morbimortalidade por doenças comuns na infância.

Os dados encontrados neste estudo apontaram, de modo geral, uma direção inversa da associação entre as condições vacinais testadas e a hospitalização por DRAB, ou seja, quanto mais vacinada a criança, menor a chance de hospitalização por DRAB. Entretanto, nenhuma associação testada, bruta ou ajustada, mostrou-se estatisticamente significativa, indicando ausência de efetividade das vacinas contra a hospitalização por DRAB nas crianças Guarani.

A falta de efetividade das vacinas contra a hospitalização por DRAB entre as crianças Guarani pode ter decorrido de inúmeros fatores, como baixo poder do estudo; composição do grupo de casos com DRAB de diferentes etiologias, inclusive não imunopreveníveis (baixa especificidade diagnóstica); homogeneidade e alta cobertura vacinal, resultando em imunidade de rebanho; mudanças nos padrões de circulação dos agentes etiológicos após a introdução das vacinas, não havendo correspondência entre os imunobiológicos aplicados e os agentes etiológicos das doenças que ocorrem na população; qualidade insatisfatória dos imunobiológicos decorrentes de problemas potenciais ligados à conservação e rede de frio; entre outros.

Essas questões suscitam a clara necessidade de novas investigações que busquem caracterizar os agentes etiológicos envolvidos nas doenças respiratórias agudas entre indígenas, o acesso e a qualidade da atenção à saúde indígena, bem como a adequação do esquema vacinal preconizado e a qualidade dos imunobiológicos ofertados, a fim de gerar subsídios para o fortalecimento da atenção à saúde indígena, com base nas necessidades identificadas. Além disso, estratégias de prevenção e promoção da saúde e atenção primária com qualidade devem ser pensadas como fundamentais para a redução da morbimortalidade por doenças imunopreveníveis e das iniquidades em saúde em relação à sociedade nacional.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJC, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2013 Apr. Disponível em:: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1904.121198>. Acesso em: 16 fev. 2014.

Andrade AL *et al.* Effectiveness of Haemophilus influenzae b conjugate vaccine on childhood pneumonia: a case-control study in Brazil. *Int J Epidemiol*, 2004; 33: 173-81p.

Barreto CTG, Cardoso AM, Tavares FFG, Coimbra CEA. Estado vacinal como fator protetor para Infecção Respiratória Aguda em crianças indígenas Guarani menores de 5 anos hospitalizadas no Sul e Sudeste do Brasil: um Estudo Caso-Controle. 2008. Disponível em: www.epi2008.com.br/apresentacoes/CC.../Andrey%20Cardoso.pdf. Acesso em: 15 de out. de 2012.

BEREZIN, EN. Vacinas pneumocócicas e pneumonias. *J. Pediatr. (Rio J.)* [online]. 2012; 88(1): 97-98 p.

Barreto CTG; Cardoso AM; Coimbra jr. CEA. Estado nutricional de crianças indígenas Guarani nos estados do Rio de Janeiro e São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, mar. 2014; 30(3): 657-662 p.

Benguigui Yehuda. As infecções respiratórias agudas na infância como problema de saúde pública. *Bol. Pneumol. Sanit.* [periódico na Internet]. 2002 10(1): 13-22 p. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103460X2002000100003&lng=pt

Brasil. Manual de Normas para Controle e Assistência das Infecções Respiratórias Agudas. Ministério da Saúde, 1993; 17p.

Brasil. Manual de Normas de Vacinação. 3.ed. Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde; 2001; 72p.

Brasil. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. 208 p.

Brasil. Proposta para introdução da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) no calendário básico de vacinação da criança incorporação março – 2010. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Brasília:Ministério da Saúde, 2010. 18 p.

Brasil. Relatório Anual de atividade de atenção integral a saúde indígena – 2007. Fundação Nacional de Saúde. Brasília: FUNASA, 2008. 64 p.

Brasil. Varicela. Portal da Saúde SUS. Ministério da Saúde. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1660. Acesso em 27 out 2012.

Brasil. Vigilância em saúde indígena: síntese dos Indicadores 2010. Fundação Nacional de Saúde. Departamento de Saúde Indígena. Brasília: FUNASA, 2010. 17 p.

Câmara FP. Glossário de Epidemiologia e Ecologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Disponível em: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAI3cAK/glossario-epidemiologia-ecologia-das-doencas-infecciosas-parasitarias>. Acessado em: 22 dez. 2013.

Cardoso AM. Doença respiratória aguda em indígenas Guarani no Sul e Sudeste do Brasil [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Fundação Oswaldo Cruz, 2010. 239 p.

Cardoso AM, Coimbra Jr CEA, Guimarães FT. Morbidade hospitalar indígena Guarani no Sul e Sudeste do Brasil. Rev Bras Epidemiologia, 2010; 13(1): 21-34 p.

Cardoso AM, Coimbra Jr, CEA, Barreto CTG, Werneck GL & Santos RV. Mortality among Guarani Indians in Southern and Southern Brazil. *Cad Saude Publica*, 27 Sup 2: S222-S236, 2011.

Cardoso AM, Coimbra Jr. CEA, Werneck GL. Risk factors for hospital admission due to acute lower respiratory tract infection in Guarani indigenous children in southern Brazil: a population-based case-control study. *Tropical Medicine and International Health*, 2013; 18(5): 596–607 p.

Castiñeiras TMPP & Martins FSV. Sarampo, Rubéola e Caxumba. Centro de Vacinação de adultos. UFRJ. Disponível em: <http://www.cva.ufrj.br/informacao/doencas/src.html>. Acesso em: 20 out 2012.

Chatkin JM, Machado ARL. Infecção respiratória aguda na criança. In: Duncan BB, Schmidh MI, Giugliani ERJ, organizadores. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*, 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. 1335-41 p.

Cherry JD. Acute bronchitis. In: Feigin & Cerry's. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4ª ed.: Philadelphia: Saunders; 1998. 242-244 p.

Cowgill KD, Ndiritu M, Nyiro J, Slack MP, Chipchatsi S, Ismail A, Kamau T, Mwangi I, English M, Newton CR, Feikin DR, Scott JA. Effectiveness of Haemophilus influenzae type b Conjugate vaccine introduction into routine childhood immunization in Kenya. *JAMA*. Aug 9 2006; 296(6): 671-8 p.

Santos RV, Coimbra Jr. CEA. Cenários e tendências da saúde e da epidemiologia dos povos indígenas no Brasil. In: Coimbra Jr. CEA, Santos RV, Escobar AL, organizadores. *Epidemiologia e saúde dos povos indígenas no Brasil*, Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ABRASCO; 2003. p.13-47.

Costa AJL, Kale PL, Vermelho LL. Indicadores de saúde. In: Medronho *et al.*, organizadores. *Epidemiologia*, 2ª Ed. São Paulo: Atheneu; 2009. 31-82 p.

Cowgill KD, Ndiritu M, Nyiro J, et al. Effectiveness of Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine Introduction Into Routine Childhood Immunization in Kenya. *JAMA*, 9 aug. 2006; 296 (6): 671-678 p.

Dias Jr. CS, Verona APA, Pena JL, Machado-Coelho GLL. Desigualdades demográficas e socioeconômicas entre brancos e indígenas no Brasil. *REDES*, 2010; 15(2): 50-65 p.

DATASUS. Informações em saúde (TABNET), Epidemiológicas e Morbidade, Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação – Brasil para o ano de 2008. Disponível em: <http://datasus.gov.br>. Acesso em: 14/03/2014.

Escobar AL, Rodrigues AF, Alves CLM, Orellana JDY, Santos RV & Coimbra Jr. CEA. Causas de Internação Hospitalar Indígena em Rondônia. O Distrito Sanitário Especial Indígena Porto Velho (1998-2001). In: Coimbra Jr. CEA, Santos RV, Escobar AL, organizadores. *Epidemiologia e Saúde dos Povos Indígenas no Brasil*, Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ABRASCO; 2003. 127-47 p.

Ferrari, GF. Bronquite. In: Rozov T, organizadora. *Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento*. São Paulo. Editora Atheneu; 1999. 190-192 p.

Fernandes GC.; Martins FSV; Castiñeira, TMPP. Vacina Anti-Pneumocócica. Centro de Vacinação de Adultos. UFRJ. Disponível em: <http://www.cva.ufrj.br/informacao/vacinas/pneum-pr.html>. Acesso em: 18 out. 2012.

Fisher GB. Bronquiólite viral aguda. In: Rozov T, organizadora. *Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento*. São Paulo. Editora Atheneu; 1999. 193-198 p.

FIOCRUZ. Haemophilus influenzae tipo B (Hib). Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. Bio-Manguinhos/Fiocruz 2010. Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/hib>. Acesso em: 8 out 2012.

Flannery B. Doença pneumocócica: situação global, epidemiologia, potencial para prevenção. Simpósio Nacional de Vigilância: pneumococo e Influenza São Paulo, Brasil, 20 de setembro de 2007. 2007, 1-21 p.

Frasch CE, Lee CJ, Burns DL. Progressos em material de vacinas bacterianas pediátricas. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J, organizadores. Infecções respiratórias em crianças. Washington, DC: OPAS, Série HCT/AIEPI-1-P; 1998. 129-44 p.

Fuchs SC, Fisher GB, Black RE, Lanata C. The burden of pneumonia in children in Latin America. *Pediatric Respiratory Reviews*. 2005; 6: 83-8 p.

Gomes L. Fatores de risco e medidas profiláticas nas pneumonias adquiridas na comunidade. *J Pneumol* 27(2) – mar-abr de 2001. 98 p.

González de Dios J, Liria CRG, Piedra PA, Rauet JMC, Moreno-Pérez D. Vacunación antigripal universal en pediatría, ¿sí o no?. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79(4): 261.1-11p.

Higginson et al.: An evaluation of respiratory administration of measles vaccine for prevention of acute lower respiratory infections in children. *BMC Public Health*. 2011; 11(3): 1-14 p.

Homma A, DiFabio JL, Quadros CA. Produção de vacinas para a prevenção das IRA: panorama regional. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J, organizadores. Infecções respiratórias em crianças. Washington, DC: OPAS, Série HCT/AIEPI-1-P; 1998. 145-65 p.

Jefferson T., Smith S., Demicheli V., Harnden A., Rivetti A., Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: Systematic review *The Lancet*. 2005; 365(9461): 773-780 p.

Jiang Y, Gauthier A, Annemans L, Van der Linden M, Nicolas-Spony L, Bresse X. Cost-effectiveness of vaccinating adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine

(PPV23) in Germany. *Expert Rev. Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2012; 12(5): 645–660p.

King M, Smith A, Gracey M. Indigenous health part 2: the underlying causes of health gap. *Lancet*. 2009; 374: 76-85 p.

KUPEK, E; TRITANY, EF. Impacto da vacinação contra varicela na redução da incidência da doença em crianças e adolescentes de Florianópolis (SC). *Jornal de Pediatria (Rio Janeiro)*, (Porto Alegre). Aug. 2009; 85(4): 365-368 p. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572009000400016&lng=en&nrm=iso. Acessado em: 20 Jan. 2014.

Lanata CF. Incidência e evolução da pneumonia em crianças a nível comunitário. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J, organizadores. *Infecções respiratórias em crianças*. Washington, DC: OPAS, Série HCT/AIEPI-1-P. 1998. 63-90 p.

Lee, E. H-J, *et al.* Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine is highly effective in the Ugandan routine immunization program: a case-control study. *Tropical Medicine & International Health*, 2008; 13: 495-502 p.

Loboguerrero, MA. Controle das IRA nas crianças de 2 meses a 5 anos de idade. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J, organizadores. *Infecções respiratórias em crianças*. Washington, DC: OPAS, Série HCT/AIEPI-1-P. 1998; 369-382 p.

Lopalco PL. Assessing Vaccines and Vaccination Programmes in the Field. *Italian Journal of public Health*. 2009; 6(3): 189-193 p.

Lukšić I, Clay S, Falconer R, Pulanić D, Rudan I, Campbell H, Nair H. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in children – a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. April 2013; 54(2): 135–145 p.

Lunardi R, Santos RV, Coimbra Jr. CEA. Morbidade hospitalar de indígenas Xavante, Mato Grosso, Brasil (2000-2002). *Rev Bras Epidemiol* 2007; 10: 441-52 p.

Lundgren FLC *et al.* Pneumonia adquirida na comunidade. In: Zamboni M & Prereira CAC, organizadores. Pneumologia: diagnóstico e tratamento. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. São Paulo: Atheneu. 2006. 488-496 p.

Marinho A, Carvalho D, Ribeiro JA, Silva JR, Servo LM, Nogueira RP. Saúde no Brasil: algumas questões sobre o Sistema Único de Saúde (SUS). In: Piola SF, Vianna SM, organizadores. Comissão Econômica para a América Latina e o Caribe - ONU: Brasil. 2009. 77 p.

Mello WA, Paiva TM, Ishida MA, Benega MA, Santos MCd, et al. The Dilemma of Influenza Vaccine Recommendations when Applied to the Tropics: The Brazilian Case Examined Under Alternative Scenarios. PLoS ONE 4(4): 2009 e5095, 1-8 p.

Michalik DE, Steinberg SP, LaRussa PS, Edwards KM, Wright PF, Arvin AM, Gans HA, Gershon AA. Primary Vaccine Failure after 1 dose of Varicella Vaccine in Healthy Children. J Infect Dis. April 1; 197(7): 2008. 944–49 p.

Minetti A. *et al.* Lessons and Challenges for Measles Control from Unexpected Large Outbreak, Malawi. Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • February 2013; 19(2): 202-209 p. Disponível em: www.cdc.gov/eid. Acesso em: 14 jan.2014.

Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica., Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 816 p.

Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p.

Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 444 p.

Montenegro RA, Stephens C. Indigenous health in Latin America and the Caribbean. *The Lancet*. 2006; 367(3): 1859-69 p.

Moretti GRF, Pereira JL, Sakae TM *et al*. Vacina pneumocócica: histórico, indicações clássicas e efeitos indiretos. *PulmãoRJ*. 2007; 16(2-4): 91-96 p.

O'Grady KA, Lee KJ, Carlin JB, Torzillo PJ, Chang AB, Mulholland EK, Lambert SB, Andrews RM. Increased risk of hospitalization for acute lower respiratory tract infection among Australian indigenous infants 5-23 months of age following pneumococcal vaccination: a cohort study. *Clin Infect Dis*. Apr 1 2010; 50(7): 970-8 p.

Organização das Nações Unidas. Declaração do Milênio (2000). Disponível em: <https://www.unric.org/html/portuguese/uninfo/DecdoMil.pdf>. Acesso em 20/03/2014.

Pereira CAC; Coletta ENA. Bronquiolites. In: Zamboni M; Pereira CAC. *Pneumologia: diagnóstico e tratamento*. SBPT. 2006; 265-271 p.

Prevots D.R *et al*. Interruption of measles transmission in Brazil, 2000-2001 *Journal of Infectious Diseases*. 2003; 187(1): 111-120p. Disponível em: http://jid.oxfordjournals.org/content/187/Supplement_1/S111.full.pdf+html. Acesso em: 18, 2014

Quian JR. *et al* . Varicella outbreak in a village in Uruguay. *Rev. Chilena de. Infectologia*, Santiago, Feb. 2010; 27(1): 47-51p. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182010000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en#back. Acesso em: 20 Jan. 2014.

Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K & Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008; 86(5): 408-416 p.

Ruvinski R, Balanzal MC. Pneumonias bacterianas e virais. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J, organizadores. *Infecções respiratórias em crianças*. Washington, DC: OPAS, Série HCT/AIEPI-1-P; 1998; 217-251 p.

Sato, H K. Linha 1 vacinas: Programa Nacional de Imunização. Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo: Lemos editorial, 2003. 24 p.

Sant'Anna CC, March MFBP. Pneumonias na infância. In: Tarantino AB, organizador. Doenças pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008. 233-238 p.

Schluger N. Acute Respiratory Infections Atlas. World Lung Foundation, 2010. Atlanta: Bookhouse Group, Inc., 2011. 123 p.

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Atualização epidemiológica e alerta Sarampo. BECVE. 10 de fevereiro de 2012. 2(3), Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/boletim/txt/bol0312_sarampo.htm. Acesso em: 18 jan. 2014.

Serres G. *et al.* Higher risk of measles when the first dose of a 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age. Clinical Infectious Diseases. 2012; 55 (3): 394-402 p.

Schlesselman JJ. Case-Control studies: design, conduct, analysis. Oxford University Press, New York, 1982.

Silva AK, Santos MC, Mello WA, Souza RCM. Ocorrência de Bocavírus Humano associado às infecções respiratórias agudas em crianças de 0 a 2 anos de idade na Cidade de Belém, Pará, Brasil. Rev. Pan-Amaz Saude, 2010; 1(1): 87-92 p.

Silva LHA, Arns CW, Spilki FR, Riccetto AGL, Baracat ECE. Vírus respiratório sincicial humano e metapneumovírus humano. Rev HCPA. 2009; 29(2): 139-146 p.

Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, Butler JC, Rudolph K, Parkinson A. Invasive Pneumococcal Disease Caused by Nonvaccine Serotypes Among Alaska Native Children With High Levels of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Coverage FREE. JAMA. 2007; 297(16): 1784-1792 p.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria – 2007. Jornal Brasileiro de Pneumologia vol.33 supl.1. São Paulo Apr. 2007. 31-50 p.

Soneji S, J Metlay J. Mortality Reductions for Older Adults Differ by Race/Ethnicity and Gender Since the Introduction of Adult and Pediatric Pneumococcal Vaccines. Public Health Reports. Washington, D.C. Mar-Apr 2011; 126(2): 259-69p.

Tarantino AB, Siva RF, Salluh J. Pneumonias. In: Tarantino AB, organizador. Doenças pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008. 167-203 p.

Tafuri S, Martinelli D, Prato R, Germinario C. Vaccine effectiveness evaluation during a varicella outbreak among children of primary schools and day-care centers in a region which adopted UMV. Human Vaccines & Immunotherapeutics; January. 2013; 9(1): 184-88 p.

Victora CG. Fatores de Risco nas IRA baixas. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J, organizadores. Infecções respiratórias em crianças. Washington, DC: OPAS, Série HCT/AIEPI-1-P; 1998. 43-61 p.

Victora CG, Aquino EML, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Saúde no Brasil 2 - Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. Lancet, 2011. Publicado on-line em 9 de maio de 2011.

Robert Weatherholtz R, Millar EV, Moulton LH, Reid R, Rudolph K, Santosham M, O'Brien KL Invasive Pneumococcal Disease a Decade after Pneumococcal Conjugate Vaccine Use in an American Indian Population at High Risk for Disease. Oxford Journals Medicine. Clinical Infectious Diseases. 2010; 50(9): 1238-1246 p.

Weinberg G.A., Szilagyi P.G. Vaccine epidemiology: Efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. Journal of Infectious Diseases. 2010; 201(11): 1607-1610 p.

Weissenbacher MC, Ávila, MM. Os vírus como causa de IRA alta e baixa em crianças: características gerais e diagnósticos. In: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J,

organizadores. Infecções respiratórias em crianças. Washington, DC: OPAS, Série HCT/AIEPI-1-P; 1998. 91-108 p.

Williams BG, Gouws E, Boshi-Pinto C, Bryce J and Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. The Lancet Infectious Diseases 2002; 2: 25-32 p.

The United Nations Children's Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO), Pneumonia the forgotten killer of children; 2006. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9280640489_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 29 abr. 2014.

ANEXOS

Anexo 1: Modelo final de determinantes da hospitalização por DRAB em crianças indígenas Guarani menores de 5 anos de idade na região sul e sudeste do Brasil, 2007-2008.

Nível	Características	OR* (IC 95%)	P-valor
1 Socioeconômico		Tendência linear	P= 0.035
	Renda estável per capita domiciliar(US\$)		
	≥ 30.00	1.00	
2 Ambiental	< 30.00	2.77 (1.49-5.16)	0.001
	Sem renda	1.88 (1.01-3.50)	0.047
		Tendência linear	P= 0.001
	Número de pessoas por domicílio		
	2-5	1.00	
Maternal	6-9	2.03 (1.02-4.03)	0.044
	10-16	5.00 (1.76-14.22)	0.003
	Cozinha dentro/fora	1.00	
	Casa sem divisória de cômodos	3.08 (1.28-7.45)	0.013
3 Perinatal	Idade materna (anos)		
	26-45	1.00	
	12-25	2.77 (1.34-5.71)	0.006
	Peso ao nascer (gramas)		
	≥ 2500	1.00	
	< 2500	6.12 (1.18-31.73)	0.031

* O efeito de cada variável sobre o resultado foi ajustado para as demais variáveis do mesmo nível hierárquico, que permaneceram com $P < 0,05$ no final da análise multivariada do respectivo nível, e para aquelas variáveis retidas nos níveis anteriores. A OR apresentadas referem-se as magnitudes das associações ajustadas obtidas no nível de entrada de cada uma dessas variáveis do modelo hierárquico.

A OR, intervalos de confiança (IC95%) e nível de significância (P) apresentados no modelo final foram corrigidos por abordagem de jackknife.

Fonte: Cardoso AM, Coimbra Jr. CEA, Werneck GL. Risk factors for hospital admission due to acute lower respiratory tract infection in Guarani indigenous children in southern Brazil: a population-based case-control study. 2013.

Anexo 2: Distribuição absoluta de casos e controles segundo faixa etária em anos. Guarani, 2007-2008.

FAIXA ETÁRIA (anos)	CONTROLE		CASO		TOTAL	
	n (%)	% Acum.	n (%)	% Acum.	n (%)	% Acum.
0	91 (46,4)	46,4	61 (52,1)	52,1	152 (48,6)	48,6
1	66 (33,7)	80,1	39 (33,3)	85,4	105 (33,5)	82,1
2	15 (7,6)	87,7	5 (4,3)	89,7	20 (6,4)	88,6
3	17 (8,7)	96,4	10 (8,6)	98,2	27 (8,6)	97,2
4	7 (3,6)	100,0	2 (1,7)	100,0	9 (2,9)	100,0
Total	196(100,00)	-	117(100,0)	-	313 (100,0)	-

Anexo 3: Estatísticas descritivas da idade em meses em casos e controle, Guarani, 2007-2008

Idade em meses	CASO (meses)	CONTROLE (meses)	TOTAL (meses)
média	15	16	16
mediana	11	13	12
máximo	53	56	56
mínimo	0	0	0
1º quartil	5	5	5
3º quartil	23	26	25

Anexo 4: Modelos de ajustes intermediários para pelo menos uma dose da vacina

VACINAS	CASOS		Análise ajustada por modelo intermediário 1				Análise ajustada por modelo intermediário 2				Análise ajustada por modelo intermediário 3				Análise ajustada por modelo intermediário 4			
	n (%)	CONTROLES n (%)	OR _a	IC _{95%}	p	EV(%)	IC95% E(%)	OR _a	IC _{95%}	p	EV(%)	IC95% E(%)	OR _a	IC _{95%}	p	EV(%)	IC95% E(%)	
TETRA																		
Não	10 (9,7)	24 (13,7)	1,00					1,00					1,00					
Sim	93 (90,3)	151 (86,3)	1,85	0,64-5,35	0,255	-85	-435 a 36	1,89	0,64-5,54	0,248	-89	-454 a 36	2,31	0,77-6,86	0,132	-131	-586 a 23	
INFLUENZA																		
Não	37 (44,6)	53 (38,7)	1,00					1,00					1,00					
Sim	46 (55,4)	84 (61,3)	0,83	0,38-1,82	0,649	17	-82 a 62	0,81	0,36-1,83	0,609	19	-83 a 64	0,90	0,37-2,16	0,809	10	-116 a 63	
PNEUMO																		
Não	11 (37,9)	22 (39,3)	1,00					1,00					1,00					
Sim	18 (62,1)	34 (60,7)	0,57	0,12-2,60	0,469	43	-160 a 88	0,58	0,12-2,85	0,503	42	-185 a 88	0,63	0,10-3,80	0,612	37	-280 a 90	
TOMOU CONJUNTO DAS VACINAS CONTRA IRA																		
Não	52 (50,5)	87 (49,7)	1,00					1,00					1,00					
Sim	51 (49,5)	88 (50,3)	1,00	0,55-1,80	0,989	0	-80 a 45	0,95	0,52-1,75	0,870	5	-75 a 48	0,98	0,51-1,88	0,947	2	-88 a 49	
TOMOU CONJUNTO DAS VACINAS CONTRA IRA + SCR + VARICEI																		
Não	61 (59,2)	107 (61,1)	1,00					1,00					1,00					
Sim	42 (40,8)	68 (38,9)	1,00	0,54-1,83	0,991	0	-83 a 46	0,96	0,51-1,78	0,882	4	-78 a 49	0,89	0,46-1,72	0,734	11	-72 a 54	
ESQUEMA VACINAL COMPLETO PARA IDADE																		
Não	84 (71,8)	137 (69,9)	1,00					1,00					1,00					
Sim	33 (28,2)	59 (30,1)	0,86	0,46-1,59	0,625	14	-59 a 54	0,82	0,43-1,56	0,546	18	-56 a 57	0,77	0,38-1,57	0,475	23	-57 a 62	
					</													

Modelo intermediário 1: ajuste por renda estável per capita domiciliar

Modelo intermediário 2: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio

Modelo intermediário 3: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio e localização do fogo principal

Modelo intermediário 4: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio, localização do fogo principal e idade materna

Anexo 5 – Modelos de ajustes intermediários, para todas as doses da vacina para idade.

VACINAS	CASOS		Análise ajustada pelo modelo intermediário 1				Análise ajustada pelo modelo intermediário 2				Análise ajustada pelo modelo intermediário 3				Análise ajustada pelo modelo intermediário 4			
	n (%)	CONTROLES	n (%)	OR _a	IC _{95%}	p	EV(%)	IC95% E	OR _a	IC _{95%}	p	EV(%)	IC95% E(%)	OR _a	IC _{95%}	p	EV(%)	IC95% E(%)
TETRA																		
Não	45 (43,7)	37 (41,7)	1,00						1,00					1,00				
Sim	58 (46,3)	102 (58,3)	1,12	0,61-2,06	0,712	-12	-106 a 39	1,11	0,60-2,07	0,731	-11	-107 a 40	0,95	0,49-1,84	0,873	5	-94 a 51	-70 a 57
INFLUENZA																		
Não	60 (72,3)	93 (67,9)	1,00						1,00					1,00				
Sim	23 (27,7)	44 (32,1)	0,71	0,31-1,62	0,417	29	-62 a 69	0,53	0,21-1,28	0,158	47	-28 a 79	0,60	0,24-1,53	0,286	40	-53 a 76	-124 a 70
PNEUMO																		
Não	11 (37,9)	22 (39,3)	1,00						1,00					1,00				
Sim	18 (62,1)	34 (60,7)	0,57	0,12-2,60	0,469	43	-160 a 88	0,58	0,12-2,85	0,503	42	-185 a 88	0,63	0,10-3,80	0,612	37	-280 a 90	-331 a 94
TOMOU CONJUNTO DAS VACINAS CONTRA IRA																		
Não	81 (78,6)	135 (77,1)	1,00						1,00					1,00				
Sim	22 (21,4)	40 (22,9)	0,77	0,37-1,60	0,478	23	-60 a 63	0,66	0,31-1,42	0,292	34	-42 a 69	0,63	0,28-1,41	0,260	37	-41 a 72	-83 a 66
TOMOU CONJUNTO DAS VACINAS CONTRA IRA + SCR + VARICELA																		
Não	93 (90,3)	157 (89,7)	1,00						1,00					1,00				
Sim	10 (9,7)	18 (10,3)	0,78	0,31-1,97	0,606	22	-97 a 69	0,72	0,28-1,85	0,492	28	-85 a 72	0,66	0,24-1,80	0,412	34	-80 a 76	-125 a 72
ESQUEMA VACINAL COMPLETO PARA IDADE																		
Não	114 (97,4)	181 (92,4)	1,00						1,00					1,00				
Sim	3 (2,6)	15 (7,6)	0,28	0,07-1,07	0,064	72	-7 a 93	0,28	0,07-1,10	0,069	72	-10 a 93	0,26	0,06-1,08	0,063	74	-8 a 94	-29 a 92

Modelo intermediário 1: ajuste por renda estável per capita domiciliar

Modelo intermediário 2: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio

Modelo intermediário 3: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio e localização do fogo principal

Modelo intermediário 4: ajuste por renda estável per capita domiciliar, número de moradores no domicílio, localização do fogo principal e idade materna