

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

FERNANDA HAMMES VARELA

**SETE ANOS APÓS A INTRODUÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA 10
VALENTE NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES NO BRASIL:
IMPACTO DIRETO E INDIRETO**

Porto Alegre
2019

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

**Sete Anos Após a Introdução da Vacina Pneumocócica 10
Valente no Programa Nacional de Imunizações no Brasil:
Impacto Direto e Indireto**

Dissertação de Mestrado Apresentada ao programa de Pós-Graduação em Pediatria
e Saúde da Criança na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Aluna: Fernanda Hammes Varela

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein

Co-orientado: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Porto Alegre

2019

Ficha Catalográfica

V293s Varela, Fernanda Hammes

Sete anos após a introdução da Vacina Pneumocócica 10-Valente no Programa Nacional de Imunizações no Brasil impacto direto e indireto / Fernanda Hammes Varela . – 2019.

89f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein.

Co-orientador: Prof. Dr. Leonado Araújo Pinto.

1. pneumonia. 2. vacinação. 3. Pneumococco. 4. hospitalização. 5. mortalidade.
I. Stein, Renato Tetelbom. II. Pinto, Leonado Araújo. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

Ficha de aprovação
Aluna: FERNANDA HAMMES VARELA

**Sete Anos Após a Introdução da Vacina Pneumocócica 10
Valente no Programa Nacional de Imunizações no Brasil:
Impacto Direto e Indireto**

Dissertação de Mestrado Apresentada ao programa de Pós-Graduação em Pediatria
e Saúde da Criança na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Aprovada em: ____ de _____ de 2019.

Prof. Dr. Marcelo Comerlato Scotta

Prof. Dr. Marcus Herbert Jones

Pro. Dr. Sérgio Amantéia

Porto Alegre

2019

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho para minha família, sem eles nada seria possível. Agradeço ao Rodolfo meu maior amigo e apoiador durante esses meses, pela paciência, ajuda e ensinamentos. Agradeço ao Marcelo pelo aprendizado e pela confiança que teve em mim, a pessoa que me incentivou a tornar realidade um desejo. Agradeço ao Eduardo, grande amigo e entusiasta da pesquisa e boa prática, tornou grande parte dessa dissertação uma realidade, obrigada pela paciência e disponibilidade. Agradeço aos meus orientadores Prof. Dr. Renato e Prof. Dr. Leonardo por todo auxílio e apoio nesse período. Agradeço ao Allan, aluno da Iniciação Científica. Agradeço a todos que receberam um não como resposta aos convites e me compreenderam por eu não poder estar presente sempre que gostaria. Agradeço à CAPES pela possibilidade de realizar esse mestrado.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura I: Incidência de hospitalização por PNM em menores de 1 ano de idade	26
Figura II: Incidência de hospitalização por PNM em crianças entre 1 e 4 anos de idade	26
Figura III: Incidência de hospitalização por PNM em crianças entre 5 e 9 anos	27
Figura IV: Incidência de hospitalização por PNM em adolescentes entre 10 e 14 anos	27
Figura V: Incidência de hospitalização por PNM em adolescentes entre 15 e 19 anos	28
Figura VI: Incidência de hospitalização por PNM em adultos jovens entre 20 e 29 anos	28
Figura VII: Incidência de hospitalização por PNM em adultos entre 30 e 39 anos .	29
Figura VIII: Incidência de hospitalização por PNM em adultos entre 40 e 49 anos .	29
Figura IX: Incidência de hospitalização por PNM em adultos entre 50 e 59 anos ..	30
Figura X: Incidência de hospitalização por PNM em idosos entre 60 e 69 anos	30
Figura XI: Incidência de hospitalização por PNM em idosos entre 70 e 79 anos ...	31
Figura XII: Incidência de hospitalização por PNM em idosos com mais de 80 anos de idade	31
Figura XIII: Taxa de mortalidade em menores de 1 ano de idade	32
Figura XIV: Taxa de mortalidade em crianças entre 1 e 4 anos de idade	32
Figura XV: Taxa de mortalidade em crianças entre 5 e 9 anos	33
Figura XVI: Taxa de mortalidade em adolescentes entre 10 e 14 anos	33
Figura XVII: Taxa de mortalidade em adolescentes entre 15 e 19 anos	34
Figura XVIII: Taxa de mortalidade em adultos jovens entre 20 e 29 anos	34
Figura XIX: Taxa de mortalidade em adultos entre 30 e 39 anos	35
Figura XX: Taxa de mortalidade adultos entre 40 e 49 anos	35
Figura XXI: Taxa de mortalidade em adultos entre 50 e 59 anos	36
Figura XXII: Taxa de mortalidade em idosos entre 60 e 69 anos	36
Figura XXIII: Taxa de mortalidade em idosos entre 70 e 79 anos	37

Figura XXIV: Taxa de mortalidade em idosos com mais de 80 anos de idade	37
Tabela A: Incidência de hospitalização por PNM a cada 100.000 habitantes por ano, 2002-2017	58
Tabela B: Incidência de hospitalização por causa não respiratória cada 100.000 habitantes por ano, 2002-2017	59
Tabela C: Taxa de mortalidade por PNM a cada 1000 habitantes por ano, 2002-2017	60
Tabela D: Taxa de mortalidade por causas não respiratórias cada 1000 habitantes por ano, 2002-2017	61
Tabela E: Tempo de permanência hospitalar (dias) por PNM, 2002-2017	62
Tabela F: Tempo de permanência hospitalar (dias) por causas não respiratórias, 2002-2017	63
Tabela G: Variação da média de incidência de hospitalização por PNM no período pós <i>versus</i> período pré-vacinal	64
Tabela H: Diferença absoluta média do tempo de permanência hospitalar (IC 95%) por PNM no período pós <i>versus</i> período pré-vacinal	65
Tabela I: Diferença absoluta média da mortalidade (IC 95%) por PNM no período pós <i>versus</i> período pré-vacinal	66
Tabela J (J1 à J12): Análise multivariada por série temporal da incidência de hospitalização por pneumonia	67
Tabela K (K1 à K12): Análise multivariada por série temporal da taxa de mortalidade por pneumonia	73
Tabela L (L1 à L12): Análise multivariada por série temporal do tempo de permanência hospitalar por pneumonia	76

RESUMO

Introdução: O *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico das pneumonias bacterianas, e uma importante causa de óbito principalmente entre crianças menores de 5 anos e idosos maiores de 65 anos. O Brasil incluiu a Vacina Pneumocócica 10-valente (VPC-10) no Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2010.

Métodos: Estudo ecológico de todas as faixas etárias, com coleta das informações a partir de uma base de dados nacional e aberta, o DATASUS. Período estudado de 2002 até 2017. Foi feita análise descritiva do período pré versus pós-vacinal. Para a análise de série temporal foi utilizado o software R.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto direto e indireto da VPC-10 sete anos após a introdução vacinal para três desfechos relacionados a pneumonia: hospitalização, mortalidade e tempo de permanência hospitalar.

Resultados: Houve redução significativa da incidência de internação hospitalar em todas as faixas etárias, exceto em adolescentes entre 10 e 19 anos. A hospitalização por pneumonia teve uma tendência de decréscimo mensal de 9.6 (-15.4, -3.7 – 95% IC; p=0.0016) e -2.2 (-4.6, -0.1 – 95% IC; p=0.044) para os menores de 1 ano e maiores de 80 anos, respectivamente. A mortalidade foi significativamente inferior no período pós-vacinal para todas as faixas etárias acima de 5 anos de idades. O tempo de permanência hospitalar aumentou significativamente para todas as faixas etárias menores de 80 anos.

Conclusão: A introdução da VPC-10 no PNI reduziu de modo mantido e progressivo a mortalidade e internações por Pneumonia na população vacinada e não vacinada. Este foi o primeiro estudo a demonstrar um efeito de rebanho em idosos sete anos após a introdução da VPC-10. O impacto sustentado da VPC 10 deve ser reavaliado de forma constata tanto pelo risco de reposição dos sorotipos pneumocócicos quanto pela mudança no esquema de vacinação, 2+1 desde 2016.

ABSTRACT

Introduction: *Streptococcus pneumoniae* is the main etiological agent of bacterial pneumonia, and a major cause of death, especially in children and the elderly. Brazil introduced the PHiD-CV in 2010.

Methods: Ecological study of all ages collected from a National open-access database (DATASUS), being the period studied between 2002 and 2017. A descriptive analysis of the pre versus post-vaccinal period was made. For the time series analysis, R software was used.

Objectives: Seven years after introduction in National Immunization Program, the aim was to evaluate the direct and indirect impact of PhiD-CV for three pneumonia outcomes were analyzed: hospitalization, mortality, and length of stay (LOS).

Results: There was a significant reduction in the incidence of hospital admission in all age groups, except in adolescents between 10 to 19 years. There was a decrease in hospitalizations due to pneumonia with monthly reduction trend of -9.6 (-15.4, -3.7 – 95% CI; p=0.0016) and -2.2 (-4.6, -0.1 – 95% CI; p=0.044) for those <1 year and >80 years, respectively. Mortality was significantly lower in the post-vaccination period for all age groups over 5 years. LOS significantly increased for all age groups younger than 80 years.

Conclusion: The PHiD-CV in Brazilian National Immunization Program reduced hospitalizations and deaths due to pneumonia in the vaccinated and non-vaccinated inhabitants in a sustained and progressive manner. This study supports a herd effect in the elderly seven years after the introduction of a pneumococcal vaccine. The sustained impact of PHiD-CV should be consistently reassessed both by the risk of replacement of the pneumococcal serotypes and by the change in the vaccination schedule, 2+1 since 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DPI: Doença Pneumocócica Invasiva

MS: Ministério da Saúde

PNI: Programa Nacional de Imunizações

PNM: Pneumonia

Pneumococo: *Streptococcus pneumoniae*

SUS: Sistema Único de Saúde

VPC-7: Vacina Pneumocócica Conjugada 7 Valente

VPC-10: Vacina Pneumocócica Conjugada 10 Valente

VPC-13: Vacina Pneumocócica Conjugada 13 Valente

SUMÁRIO

1. Introdução	11
2. Fundamentação Teórica	13
3. Hipótese	17
4. Objetivo	18
4.1. Objetivo principal	
4.2. Objetivos secundários	
5. Metodologia	19
6. Análise estatística	21
7. Ética	23
11. Conclusões	24
12. Bibliografia	26
14. Anexos	
14.1. Aprovação do SIPESQ	32
14.2. Syntaxe da análise univariada	33
14.3. Syntaxe da análise multivariada	34
14.4. Figuras: incidência de hospitalização por faixa etária	35
14.5. Figuras: taxa de mortalidade por faixa etária	42
14.6. Artigo Científico	48
14.7. Material suplementar do Artigo Científico	67
14.8. Comprovante do aceite do Artigo Científico para revisão.....	89

1. INTRODUÇÃO

A doença pneumocócica foi responsável por cerca de 294.000 mortes em crianças entre 1 e 59 meses em 2015, no Mundo.(1) Sendo a pneumonia responsável por 81% desses casos e o principal agente etiológico bacteriano o *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococo).(1) O Pneumococo, um diplococo gram positivo catalase negativo, é uma bactéria ubíqua que coloniza de forma transitória o trato respiratório superior.(2,3) O Pneumococo é transmitido de pessoa para pessoa através do contato respiratório – gotículas – e cerca de 15% dos infectados irão adoecer.(2) São conhecidos mais de 90 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae*, e sua classificação é feita de acordo com seu envelope polissacarídeo.(2) A mortalidade descrita da doença pneumocócica invasiva (DPI), entre os anos 2000 e 2009, na América Latina, é de 33,2% para meningite e 29% para sepse.(4) O Brasil introduziu a vacina pneumocócica de forma universal e gratuita no ano de 2010 e desde então há estudos relatando o impacto dessa medida de saúde pública principalmente no referente à pneumonia.(5,6,6–8)

Os primeiros países que incluíram a vacina pneumocócica conjugada no calendário vacinal, inicialmente implantaram a VPC-7, havendo estudos publicados com até 9 anos de seguimento e claramente demonstram o seu impacto direto e indireto.(9–11) Após a VPC-7 os esforços se intensificaram para o desenvolvimento de vacinas que abrangessem mais cepas do Pneumococo, e logo foram lançadas a VPC-10 e a -13. Progressiva e gradualmente, a VPC-10 ou a VPC-13 passaram a compor o calendário vacinal de países desenvolvidos e subdesenvolvidos, destes últimos muito se deveu aos esforços da Organização Mundial de Saúde (OMS) com implantação do Plano de Ação Global de Prevenção e Controle da Pneumonia, lançado em 2009.(12) Mesmo com a introdução da VPC-7 a soro substituição já vinha sendo descrita, e com a introdução das novas vacinas esse fenômeno permaneceu sendo uma realidade.(13–18)

Apesar de estar muito bem estabelecido o impacto nas hospitalizações por pneumonia após a introdução da vacina, não há um consenso com relação ao impacto na mortalidade.(19,20) Até onde temos conhecimento, tampouco há qualquer estudo com sete anos de seguimento da Vacina Pneumocócica Conjugada 10-Valente (VPC-10), em uma população tão representativa como a do Brasil e sem

a introdução prévia de uma vacina pneumocócica conjugada no calendário nacional de imunizações de forma universal e gratuita.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Controlar, eliminar e erradicar doenças imunopreveníveis são os principais objetivos das políticas públicas de vacinação. A pioneira neste quesito foi a vacina contra a varíola, no século XVIII. Conforme é de conhecimento da comunidade científica, o sucesso da vacinação como medida de controle de saúde pública é relatado por todo o Mundo.(5,6,17,21,22) O Brasil, em 1973, criou o Programa Nacional de Imunizações (PNI) e por tal se destaca internacionalmente em termos de qualidade, abrangência e cobertura vacinal.(23) No entanto as doenças imunopreveníveis seguem sendo um problema de saúde pública e dentre as principais está a doença pneumocócica: estimam-se 3,7 milhões de casos graves, no Mundo, em 2015.(1)

Segundo a OMS, as infecções do trato respiratório inferior representaram a 4ª causa de óbito, em 2016, no Mundo, e a 3ª causa dentre os países de baixa e média renda. A pneumonia é uma infecção do trato respiratório inferior que acomete a mucosa pulmonar que pode ser de etiologia viral, bacteriana ou fúngica. Em 2015, as pneumonias corresponderam a 16% das causas de óbito em crianças menores de 5 anos de idade, o que correspondeu a 920.136 vidas. Os agentes etiológicos mais comuns são o *Streptococcus pneumoniae* em primeiro lugar, seguido pelo *Haemophilus influenzae* B, já a principal causa viral é o Vírus Sincicial Respiratório (VSR). Dentro do contexto epidemiológico mundial e para dar seguimento ao “Plano de Ação Global de Prevenção e Controle da Pneumonia”, a OMS e a UNICEF lançaram o “Plano de Ação Mundial para Pneumonia e Diarreia” com o objetivo de proteger, prevenir e tratar crianças com pneumonia com objetivos a serem alcançados até 2025.(24)

A primeira vacina pneumocócica data de 1977, e desde 2000 está disponível a vacina pneumocócica conjugada (VPC): um importante marco de desenvolvimento tecnológico nesta área da saúde.(25) A primeira VPC a ser produzida foi a sete valente (VPC 7), composta pelos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Licenciada desde 2002 no Brasil, a VPC 7 chegou a compor o calendário do PNI apenas para pessoas pertencentes ao grupo de risco para doença pneumocócica invasiva (DPI). O Uruguai foi o primeiro país da América Latina a introduzir uma VPC em seu PNI, inicialmente a VPC-7, em 2008, trocada para VPC-13 em 2010. Seis anos após a

introdução vacinal o Uruguai relatou um impacto significativo na redução das hospitalizações por pneumonia dentre a população vacinada.(15)

Em 2010, o Brasil incluiu a VPC-10 no PNI, vacina composta pelos sorotipos 1, 5 e 7F ademais daqueles presentes na VPC-7. O esquema adotado foi o de 3+1: três doses no primeiro ano de vida – aos 2, 4 e 6 meses- e uma dose de reforço entre 12 e 15 meses de idade.(21,23) Em 2016, o esquema preconizado passou a ser o de 2+1: duas doses – aos 2 e 4 meses- e um reforço aos 12 meses de idade. Decisão esta, embasada em estudos de efetividade vacinal para os diferentes esquemas adotados mundialmente e em alinhamento com a recomendação da OMS e PAHO.(32) A vacina pneumocócica conjugada treze valente (VPC-13), licenciada no Brasil desde 2013, confere imunogenicidade para os sorotipos 3, 6A e 19A ademais daqueles presentes na VPC-10. Contudo, a VPC-13 valente é disponível apenas em clínicas privadas.

Na América Latina a efetividade da VPC-10 e -13 descrita para pneumonia radiologicamente confirmada foi entre 8,8% e 37,8% e para pneumonia clínica de 7,4% a 20,6%. Contudo quando avaliada a pneumonia radiologicamente confirmada com relação a cada uma das duas vacinas a efetividade vacinal variou de 11,9% a 25,3% para a PVC-10 e de 8,8% a 37,8% para a PVC-13.(4) Mundialmente, são vastos os relatos sobre o impacto das VPC sobre a incidência de PNM, OMA, e infecções invasivas.(4,6,17,26–28) No entanto, vem sendo relatado um aumento de doenças pneumocócicas causada por sorotipos não vacinais.(13,29–31)

A vacina pneumocócica conjugada é capaz de eliminar e evitar o estado de portador assintomático do *Streptococcus pneumoniae*, possibilitando a interrupção do ciclo de transmissão bacteriana. Como consequência de uma ação direcionada para faixas etárias jovens, a imunidade de rebanho e a quebra da cadeia de transmissão são efeitos indiretos.(2,6,29) A redução da doença pneumocócica invasiva causada pelos sorotipos vacinais, após a introdução da VPC 13 na Inglaterra e Gales, demonstrou claramente a imunidade de rebanho devido a redução dos casos na população > 65 anos, não contemplada com esta vacina.(17) O desenvolvimento da vacina pneumocócica conjugada (VPC) alcançou o mérito da prevenção de pneumonia, doenças invasivas e otite média aguda causadas por esse agente, para os sorotipos presente na vacina, conferindo uma imunidade superior

àquela oferecida pela vacina pneumocócica polissacarídea, antes a única opção disponível.(33–36)

Estudos de efetividade vacinal tem sido constantemente publicados e se percebe além de consistência dos dados, uma semelhança importante dentre os diferentes países que adotaram a VPC. M.C. Scotta et al. demonstraram uma redução de 12.6% no número de admissões hospitalares por pneumonia em pessoas de 0-4 anos após a introdução da VPC-10 no Brasil, comparando-se o período pré-vacinal (2002–2009) com o pós-vacinal (2011–2012).(5) A mortalidade por meningite, em pessoas com menos de 5 anos de idade no Brasil, após a introdução das VPC-10 e Meningocócica-C conjugada apresentou uma redução entre 27.5% e 29.2% já no período de transição e com um efeito sustentado após.(23) Contudo, a introdução da VPC está mudando a prevalência dos sorotipos identificados nas doenças Pneumocócica invasivas hoje diagnosticadas.(13) A soro substituição é um fenômeno descrito como o aumento da prevalência de determinado sorotipo em decorrência da redução na incidência de outro, e pode ocorrer devido a seletividade conferida com a imunidade vacinal.(29,37)

Estudos com identificação etiológica e soro tipagem dos *Streptococcus pneumoniae* demonstram uma mudança no padrão infeccioso após a introdução vacinal. Na Suécia, demonstrou-se que dentre os estados que optaram pela VPC-10, ao invés da -VPC13, houve incremento do sorotipo 19A e 6C como agentes causadores de pneumonia.(6) No Brasil, um estudo feito quatro anos após a introdução da VPC-10, os sorotipos identificados no perfil de colonização da nasofaringe de crianças <6 anos de idade, no Rio de Janeiro (BR), foram os seguintes: 6C (14.5%), 15B/C (11.5%), 11A/D (9.2%), e 6A (7.6%), apenas 2,5% representavam sorotipos presentes na VPC-10.(29) Um perfil semelhante foi descrito em São Paulo três anos após a introdução universal da VPC-10, os sorotipos mais identificados foram o 6C, 6A, 11A, 15B, 15C, e o 19A.(37) Quando estudado o perfil dos sorotipos do Pneumococo 5 anos antes *versus* 5 anos após a introdução da VCP-10 no Brasil, houve uma redução de casos pelos sorotipos vacinais de 87,4% % para doença invasiva pneumocócica e 83,4% para casos de meningite.(13) Contudo, com aumento por sorotipos não vacinais, principalmente 3, 6C e o 19A.(13) Esses estudos corroboram a necessidade de identificação do comportamento das doenças pneumocócicas no Brasil, pois a precoce identificação do comportamento

da doença permite um planejamento de ações no âmbito da saúde pública e direcionamento de pesquisa para determinados sorotipos. A doença pneumocócica, apesar da vacinação universal e gratuita, permanece sendo uma doença incidente com potencial morbimortalidade não desprezíveis. Portanto, a monitorização a nível nacional do perfil epidemiológico é de suma importância para que se possa melhor direcionar o planejamento vacinal.

3. HIPÓTESE

A Vacina Pneumocócica Conjugada 10 Valente seguiu tendo efeito sobre a redução das internações por pneumonia nas faixas etárias contempladas pela vacinação. Acreditamos que a Vacinação reduziu a incidência de internação por pneumonia em faixas etárias não contempladas pela vacinação, sendo possível demonstrar efeito de rebanho.

4. OBJETIVO

4.1. Objetivo principal:

- Avaliar o impacto direto e indireto da introdução da VPC 10 na epidemiologia das hospitalizações por pneumonia da população brasileira atendida pelo SUS, sete anos após a vacina ser introduzida no PNI de forma universal e gratuita.

4.2. Objetivos secundários:

- Avaliar a mortalidade por pneumonia em todas as faixas etárias antes e após a introdução da VPC10.
- Avaliar os dias de permanência em internação hospitalar por pneumonia antes e após a introdução da VPC10.

5. METODOLOGIA

Delineamento: Estudo ecológico retrospectivo.

Período em estudo: 1º de janeiro de 2002 até 31 de dezembro de 2017.

Base de dados para coleta das informações: Foi utilizado o DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde) do Brasil, uma plataforma nacional que contém informações ambientais, epidemiológicas e de morbidade de inúmeras doenças de impacto na saúde da população brasileira em todo o território nacional. O DATASUS é uma base de dados disponível via internet e de acesso universal, mantido pela Secretaria de Gestão Estratégica e participativa do Ministério da Saúde, gerada e mantida para pesquisa e provimento de informações para a saúde pública. Endereço eletrônico: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>

População estudada (casos): Pacientes hospitalizados com o CID-10 de J12 a J18, agrupadas e disponibilizadas no DATASUS sob o código “pneumonia”. O estudo irá analisar os dados brasileiros de Epidemiologia e Morbidade Hospitalar no Sistema Único de Saúde conforme diagnóstico de admissão e faixa etária. Serão avaliados os dados da população de zero até maior de 80 anos, divididos nos seguintes grupos: <1 ano, 1-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos, 15-19 anos, 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos e >80 anos de idade. As faixas etárias foram divididas em grupos conforme estão dispostas no DATASUS. Os dados foram contabilizados de forma mensal e anual.

População Controle: Foram contabilizadas as hospitalizações por outros motivos que não causas respiratórias (excluído todo o Capítulo J do CID-10). As mesmas faixas etárias foram consideradas para o grupo controle.

Critérios de exclusão: Dados registrados sob CID-10 ou faixa etária não disponível, não preenchido ou inválido não foram considerados.

Obtenção dos dados: A coleta de dados foi realizada por dois grupos independentes de pesquisadores e checada por um terceiro. Foram coletados os dados de forma discriminada de acordo com mês, ano, e faixa etária, referentes ao número absoluto total de internações, óbitos, e dias de permanência hospitalar, de ambos os grupos, casos e controles. Os dados foram coletados de dois bancos de dados distintos de mesma fonte (DATASUS), em virtude de mudança na metodologia

de registro do sistema após o ano de 2008. As variáveis do estudo foram ajustadas de acordo com a população estimada pelo IBGE, obtida por meio do Censo da População Brasileira de 2010 (Endereço eletrônico: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>). Para o cálculo da incidência de internações e taxa de óbito, o denominador considerado foi a população estimada de acordo com o IBGE menos o número de beneficiários de plano de saúde com cobertura hospitalar, dado com informação trimestral, logo o denominador muda a cada 3 meses (Endereço eletrônico: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>). O grupo de beneficiário de saúde suplementar de cobertura hospitalar foram retirados do denominados, pois as informações de hospitalização e óbito da ANS não estão contempladas no DATASUS. Usuários de planos de saúde sem cobertura hospitalar, com idade inconsistente, ou com segmentação do plano informada incorretamente ou não informada, foram mantidos na contagem da população estimada.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, os dados foram categorizados em dois períodos: pré-vacinação (2002 a 2010) e pós-vacinação (2011 a 2017). O ano de 2010 foi considerado como pré-vacinal por ser o ano de transição, a cobertura atingida nesse período chegou a um máximo de apenas 24%. Foi considerada o grupo em estudo aqueles com CID 10 classificado como “pneumonia”, e grupo controle aqueles com CID 10 de causa não respiratória (excluído o capítulo J). Todas as análises foram feitas para as três variáveis em estudo: incidência de internação, taxa de óbito e média de dias de permanência. Foi considerado como significativo um valor de $p < 0,05$. Análise descritiva:

Para o ajuste das variáveis, foi feito o cálculo mensal e anual, para cada faixa etária para o grupo de casos e controles. Dividiu-se a variável em questão pela população estimada sem planos suplementar de saúde de cobertura hospitalar, multiplicando o resultado por 100.000 para incidência de hospitalizações ($[internações/população\ estimada\ sem\ plano\ privado] \times 100.000$), e por 1000 para taxa de óbito ($[\acute{obito}/popula\c{c}\tilde{a}o\ estimada\ sem\ plano\ privado] \times 1.000$). Para o cálculo da média de dias de permanência em internação hospitalar calculou-se o total de dias de hospitalização dividido pelo número absoluto de internações no período ($[dias\ de\ perman\u00eancia\ totais/n\u00famero\ total\ de\ internac\c{e}o\ es\ no\ per\u00edodo]$)

Calculou-se a relação relativa simples do período pós comparado com o pré-vacinal para as três variáveis em estudo, sendo desconsiderado o ano de 2010:

$$\frac{\text{Soma da variável de 2011 até 2017/7}}{\text{Soma da variável de 2002 até 2009/8}} \times 100$$

$$\frac{\text{Soma da variável de 2011 até 2017/7}}{\text{Soma da variável de 2002 até 2009/8}}$$

Foram então plotadas as séries temporais de cada desfecho para as diferentes faixas etárias consideradas avaliando a tendência por meio de ajuste linear e a sazonalidade de forma descritiva. As análises foram feitas utilizando o pacote ggplot2 no software R.

Análise de série temporal:

Os dados foram transformados para estrutura de série temporal considerando o mês como unidade de observação no intervalo entre 2002 e 2017. Primeiramente foram realizadas regressões lineares dinâmicas de série temporal para avaliar a significância da tendência, sazonalidade e do efeito da vacina sobre os desfechos

(i.e. incidência de internação, tempo de permanência e mortalidade). Posteriormente, com base nos resultados anteriores foi ajustado um modelo dinâmico de regressão linear de série temporal de acordo com a equação 1:

$$y_i = \beta_{0i} + \beta_{1i}trend + \beta_{2i}season + \beta_{3i}vac + \beta_{4i}trend * vac + \beta_{5i}cont + \beta_{6i}(y_i - 1) + \beta_{7i}(y_i - 2)$$

Onde y_i é o valor esperado de cada desfecho para cada uma das i faixas etárias. β_0 é o intercepto do modelo para *iésima* faixa etária. β_1 - β_3 são os efeitos de tendência, sazonalidade e da vacina sobre o valor esperado de cada desfecho para a *iésima* faixa etária. β_4 é o efeito da interação entre a tendência e a vacina sobre o valor esperado de cada desfecho para a *iésima* faixa etária. β_5 é o efeito da variável 'internações por outras causas' mantida no modelo como efeito de ajuste sobre o valor esperado de cada desfecho para a *iésima* faixa etária. β_6 e β_7 são os efeitos de cada variável dependente defasada em uma e duas unidades, respectivamente sobre o valor esperado de cada desfecho para a *iésima* faixa etária. As suposições de modelagem linear foram avaliadas para cada um dos modelos ajustados. As análises foram feitas com o pacote 'dynlm' no software R.

7. ÉTICA

Estudo submetido para avaliação no SIPESQ (número 8883) com aprovação e liberação de aplicação para o Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de um estudo ecológico retrospectivo com análise de banco de dados de acesso público sem identificação de sujeitos. Esta pesquisa apresenta risco mínimo.

8. CONCLUSÕES

Este estudo foi o primeiro a analisar uma base de dados Nacional com cerca de 200 milhões de habitantes, e a estudar simultaneamente 3 desfechos para pneumonia sete anos após a introdução da vacina Pneumocócica Conjugada 10-Valente em um país em desenvolvimento. A mortalidade infantil vinha em queda significativa antes mesmo da introdução da PVC-10, o Brasil vem gradativamente com melhora da qualidade de vida e condições sanitárias oferecidas à população que afetam diretamente a mortalidade infantil também podem ter influenciado essa tendência a queda. Talvez com um período mais prolongado se observe uma queda significativa na mortalidade nos menores de 5 anos.

Quando observamos o comportamento da sazonalidade na incidência de casos hospitalizados, mortalidade e tempo de permanência, surge o questionamento do motivo pelo qual o tempo de permanência reduz quando aumenta a incidência e a mortalidade. Para os <1 ano o pico de incidência de hospitalização foi em abril com redução do tempo de permanência neste mês e aumento da mortalidade em maio, para aqueles entre 1-4 e 5-9 anos houve um pico na incidência com menor tempo de permanência hospitalar no mesmo mês em abril e maio, respectivamente, mas sem aparente relação com pico na mortalidade, para as faixas etárias 30-39, 40-49, 50-59 e 70-79 o mês de julho e para os > 80 ano o mês de junho foi o mês com maior aumento nos casos de hospitalização e mortalidade e maior redução do tempo de permanência, para aqueles entre 60-69 o mês de julho foi o pico de incidência e de mortalidade, mas sem significância para o tempo de permanência. Seriam casos de maior gravidade com uma mortalidade? Ou seria pela necessidade de dar espaço para os casos novos e os pacientes recebem alta mais precoce devido à superlotação dos hospitais no inverno? Ou nos meses com menor número de casos os pacientes ficam mais tempo internados do que realmente seria necessário?

O fato de a análise ter revelado um significativo aumento no tempo de permanência hospitalar em todas as faixas etárias abaixo dos 80 anos de idade nos leva a levantar algumas hipóteses que justifiquem esse achado. Os casos de pneumonia hospitalizados estariam sendo mais graves? A vacina favoreceu o fenômeno de soro substituição e agora as pneumonias ocorrem por sorotipos com um maior perfil de resistência antimicrobiana, como o 19A? Houve mudança no perfil dos profissionais e conseqüente impacto no tempo de permanência?

Este trabalho comprova e reforça o impacto progressivo e mantido da Vacina Pneumocócica conjugada como medida de controle na saúde pública brasileira sobre hospitalizações e mortalidade por pneumonia. O significativo impacto nas hospitalizações por todas as causas de pneumonia em praticamente todas as faixas etárias é um dado antes não demonstrado na base populacional brasileira. Este foi o primeiro estudo a analisar os dados de mortalidade em todas as faixas etárias, sete anos após a introdução da VPC-10 no PNI, e com resultados impactantes que podem levar ao questionamento sobre a custo-efetividade desta vacina em idosos. A vacina pneumocócica segue tendo um impacto significativo na saúde pública brasileira, contudo a permanente monitorização dos casos e perfil dos agentes etiológicos é fundamental para um adequado planejamento estratégico a nível nacional.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*. 2018 Jul;6(7):e744–57.
2. Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S. Pneumococcal Infections. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 639–51.
3. Bogaert D, de Groot R, Hermans P. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004 Mar;4(3):144–54.
4. de Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. Borrow R, editor. *PLOS ONE*. 2016 Dec 12;11(12):e0166736.
5. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*. 2014 Jul;32(35):4495–9.
6. Bierrenbach AL, Minamisava R, Alencar AP, Alencar GP, Andrade AL. Combined effect of PCV10 and meningococcal C conjugate vaccination on meningitis mortality among children under five years of age in Brazil. *Hum Vaccines Immunother*. 2017 Oct 25;00–00.
7. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-Neto OL, et al. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. Hill PC, editor. *PLOS ONE*. 2017 Sep 7;12(9):e0184204.
8. Kupek E, Vieira ILV. O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução da mortalidade por pneumonia em crianças menores de um ano em Santa Catarina, Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 31];32(3). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000300711&lng=pt&tlng=pt
9. Lexau CA. Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease Among Older Adults in the Era of Pediatric Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA*. 2005 Oct 26;294(16):2043.
10. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein–Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med*. 2003 May;348(18):1737–46.

11. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. Hospitalizations for Pneumonia after a Decade of Pneumococcal Vaccination. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):155–63.
12. WHO/UNICEF. Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia (GAPP) [Internet]. 2009. Available from: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_nch_09_04/en/
13. Brandileone M-CC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade A-L. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018 May;36(19):2559–66.
14. Sigurdsson S, Erlendsdóttir H, Quirk SJ, Kristjánsson J, Hauksson K, Andrésdóttir BDI, et al. Pneumococcal vaccination: Direct and herd effect on carriage of vaccine types and antibiotic resistance in Icelandic children. *Vaccine*. 2017 Sep;35(39):5242–8.
15. Hortal M, Estevan M, Meny M, Iraola I, Laurani H. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on the Incidence of Pneumonia in Hospitalized Children after Five Years of Its Introduction in Uruguay. Beall B, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jun 6;9(6):e98567.
16. Jung S, Lee H, Nishiura H. The impact of pneumococcal vaccination on pneumonia mortality among the elderly in Japan: a difference-in-difference study. *PeerJ*. 2018 Dec 12;6:e6085.
17. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani NJ, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jun;15(6):629.
18. Agudelo CI, DeAntonio R, Castañeda E. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Latin America and the Caribbean 2010–2015: A systematic review and a time series analysis. *Vaccine*. 2018 Aug;36(32):4861–74.
19. Jayasinghe S, Menzies R, Chiu C, Toms C, Blyth CC, Krause V, et al. Long-term Impact of a “3 + 0” Schedule for 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease in Australia, 2002–2014. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 15;64(2):175–83.
20. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Oct;35(43):5776–85.
21. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. MS; 2013.

22. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual of Reference Centers for Special Immunobiological [Internet]. Ministério da Saúde; 2006 [cited 2018 Jun 23]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centro_referencia_imunobiologicos.pdf
23. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2017 Nov 7]; Available from: <http://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/cix685/4061316/Comparison-of-the-Impact-of-Pneumococcal-Conjugate>
24. World Health Organization, UNICEF. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025: the integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). [Internet]. Geneva; New York: World Health Organization ; United Nations Children's Fund; 2013 [cited 2018 Nov 27]. Available from: <http://www.defeatdd.org/sites/default/files/node-images/gappd-full-report.pdf>
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008 Mar 14;57(10):258–60.
26. Makwana A, Sheppard C, Borrow R, Fry N, Andrews NJ, Ladhani SN. Characteristics of Children With Invasive Pneumococcal Disease After the Introduction of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England and Wales, 2010–2016: *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jul;37(7):697–703.
27. Capeding MR, Bravo L, Santos J, Kilgore PE, Kim SA, Balter I, et al. Prospective Surveillance Study of Invasive Pneumococcal Disease Among Urban Children in the Philippines: *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Oct;32(10):e383–9.
28. Ciapponi A, Elorriaga N, Rojas JI, Romano M, Martí SG, Bardach A, et al. Epidemiology of Pediatric Pneumococcal Meningitis and Bacteremia in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Sep;33(9):971–8.
29. Neves FPG, Cardoso NT, Snyder RE, Marlow MA, Cardoso CAA, Teixeira LM, et al. Pneumococcal carriage among children after four years of routine 10-valent pneumococcal conjugate vaccine use in Brazil: The emergence of multidrug resistant serotype 6C. *Vaccine*. 2017 May;35(21):2794–800.
30. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of 13-pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Oct 12 [cited 2018 Dec 9]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy872/5127380>

31. Corcoran M, Vickers I, Mereckiene J, Murchan S, Cotter S, Fitzgerald M, et al. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in older adults in the post-PCV era. Has there been a herd effect? *Epidemiol Infect.* 2017 Aug;145(11):2390–9.
32. Surveillance of bacterial pneumonia and meningitis in children aged under 5 years field guide. Washington, DC: PAHO; 2010.
33. Castiglia P, Pradelli L, Castagna S, Freguglia V, Palù G, Esposito S. Overall effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines: An economic analysis of PHiD-CV and PCV-13 in the immunization of infants in Italy. *Hum Vaccines Immunother.* 2017 Oct 3;13(10):2307–15.
34. Becker-Dreps S, Blette B, Briceño R, Alemán J, Hudgens MG, Moreno G, et al. Changes in the incidence of pneumonia, bacterial meningitis, and infant mortality 5 years following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in a “3+0” schedule. Borrow R, editor. *PLOS ONE.* 2017 Aug 16;12(8):e0183348.
35. Gouveia M, Fiorentino F, Jesus G, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children in Portugal: *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Aug;36(8):782–7.
36. Izu A, Solomon F, Nzenze SA, Mudau A, Zell E, O’Brien KL, et al. Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006–2014. *Bull World Health Organ.* 2017 Sep 1;95(9):618–28.
37. Brandileone M-C de C, Zanella RC, Almeida SCG, Brandao AP, Ribeiro AF, Carvalhanas T-RMP, et al. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in São Paulo, Brazil. *Vaccine.* 2016 Nov;34(46):5604–11.
38. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014 May;20:45–51.
39. Tricarico S, McNeil HC, Cleary DW, Head MG, Lim V, Yap IKS, et al. Pneumococcal conjugate vaccine implementation in middle-income countries. *Pneumonia* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Dec 9];9(1). Available from: <http://pneumonia.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41479-017-0030-5>
40. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017 Nov;17(11):1133–61.
41. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children — a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 2017 Oct;47(11):1392–8.
42. Zar HJ, Andronikou S, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *BMJ.* 2017 Jul 26;j2739.

43. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012 Jan;67(1):71–9.
44. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008 May;86(5):408–16.
45. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *J Infect Dis*. 2010 Jan;201(1):32–41.
46. Wang XJ, Saha A, Zhang X-H. Cost-effectiveness analysis of a universal mass vaccination program with a PHiD-CV 2+1 schedule in Malaysia. *Cost Eff Resour Alloc* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Feb 4];15(1). Available from: <http://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12962-017-0079-2>
47. Zhang X-H, Leeuwenkamp O, Oh K-B, Lee YE, Kim C-M. Cost-effectiveness analysis of infant pneumococcal vaccination with PHiD-CV in Korea. *Hum Vaccines Immunother*. 2018 Jan 2;14(1):85–94.
48. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Majumdar SR, Eurich DT. Invasive pneumococcal disease in Northern Alberta, not a Red Queen but a dark horse. *Vaccine*. 2018 May;36(21):2985–90.
49. Ricketson LJ, Conradi NG, Vanderkooi OG, Kellner JD. Changes in the Nature and Severity of Invasive Pneumococcal Disease in Children, Before and After the 7-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Programs in Calgary, Canada: *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jul;1.
50. DataSUS/TABNET.
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>;
51. Weekly epidemiological record. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012 [Internet]. World Health Organization; 2012 [cited 2019 Feb 4]. Available from: <https://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf?ua=1>
52. Número de beneficiários com cobertura de planos de saúde [Coverage number of habitants with health insurance] [Internet]. Agência Nacional de Saúde Suplementar [National Health Agency]; 2018 [cited 2018 Aug 15]. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_br.def
53. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online at <https://www.R-project.org/>.
54. Keele L, Kelly NJ. Dynamic Models for Dynamic Theories: The Ins and Outs of Lagged Dependent Variables. *Polit Anal*. 2006;14(02):186–205.
55. Zeileis A. dynlm: Dynamic Linear Regression [Internet]. 2016. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=dynlm>

56. Izu A, Solomon F, Nzenze SA, Mudau A, Zell E, O'Brien KL, et al. Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006–2014. *Bull World Health Organ*. 2017 Sep 1;95(9):618–28.
57. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Vigilância,. *Boletim Epidemiológico - Aids e IST*. Ministério da Saúde; 2017.
58. Grau I, Ardanuy C, Cubero M, Benitez MA, Liñares J, Pallares R. Declining mortality from adult pneumococcal infections linked to children's vaccination. *J Infect*. 2016 Apr;72(4):439–49.
59. Palmu A, Rinta-Kokko H, Nuorti J, Nohynek H, Jokinen J. A pneumococcal conjugate vaccination programme reduced clinically suspected invasive disease in unvaccinated children. *Acta Paediatr*. 2018 Sep;107(9):1610–5.
60. Schuck-Paim C, Taylor RJ, Alonso WJ, Weinberger DM, Simonsen L. Effect of pneumococcal conjugate vaccine introduction on childhood pneumonia mortality in Brazil: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health*. 2019 Feb;7(2):e249–56.
61. Kislaya I, Rodrigues AP, Sousa-Uva M, Gómez V, Gonçalves P, Froes F, et al. Indirect effect of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines on pneumococcal pneumonia hospitalizations in elderly. Goldstein E, editor. *PLOS ONE*. 2019 Jan 16;14(1):e0209428.
62. Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, Toscano CM, Alencar GP, Alvarez A, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A Nested Case-Control Study Using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data. Melo-Cristino J, editor. *PLOS ONE*. 2016 Apr 8;11(4):e0153141.
63. Suarez V, Michel F, Toscano CM, Bierrenbach AL, Gonzales M, Alencar AP, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. *Vaccine*. 2016 Sep;34(39):4738–43.
64. van Werkhoven CH, Hollingsworth RC, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly. *Vaccine*. 2016 Jun;34(28):3275–82.
65. Yin JK, Jayasinghe SH, Charles PG, King C, Chiu CK, Menzies RI, et al. Determining the contribution of *Streptococcus pneumoniae* to community-acquired pneumonia in Australia. *Med J Aust*. 2017 Nov 6;207(9):396–400.

10. ANEXOS

10.1. Aprovação do SIPESQ

* Dados Gerais	* Estruturas Relacionadas	* Dados em Inglês	Equipe	* Financiamento	Resultados Obtidos	* Documentos CC	Envio para Análise CC
<p>Projeto: 8883 - Impacto da Introdução da Vacina Pneumocócica 10 Valente no Programa Nacional de Imunizações (PNI) Sobre a Taxa de Incidência de Pneumonia com Necessidade de Internação no Brasil</p> <p>Status de Análise Atual - Comissão Científica: Projeto de Pesquisa reconhecido pela Comissão Científica em 03/08/2018, como um Projeto de Pesquisa que atende aos requisitos da Comissão Científica.</p>							
<p>Envio para Análise da Comissão Científica</p> <p>O projeto deverá ser encaminhado novamente para análise quando um novo documento for anexado.</p>							
<p>Status de Análise Atual</p> <p>Comissão Científica: ESCOLA DE MEDICINA</p> <p>Status: Projeto de Pesquisa reconhecido pela Comissão Científica em 03/08/2018, como um Projeto de Pesquisa que atende aos requisitos da Comissão Científica.</p> <p>Data da Análise: 03/08/2018</p> <p>Parecer: Senhor Pesquisador,</p> <p>A Comissão Científica da Escola de Medicina e do Hospital São Lucas da PUCRS aprovou o projeto intitulado "Impacto da Introdução da Vacina Pneumocócica 10 Valente no Programa Nacional de Imunizações (PNI) Sobre a Taxa de Incidência de Pneumonia com Necessidade de Internação no Brasil". A carta de aprovação da Comissão Científica da Escola de Medicina e do Hospital São Lucas da PUCRS, assim como o documento unificado gerado no SIPESQ e todos os receberam a presente aprovação, devem ser submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa /PUCRS, nas mesmas versões apresentadas a esta Comissão.</p> <p>Parecer do avaliador: "Encaminhar ao CEP para análise de liberação de avaliação"</p> <p>Atenciosamente, Prof. Ivan C. Antonello Coordenador da Comissão Científica</p>							

10.2. Syntaxe da análise univariada

```
model1=model2=model3=as.list()
for (j in 3:14){
  model1[[j]] =summary( dynlm (
ts("grupo"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency = 12)
      ~ trend(ts("grupo"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency =
12))))
model2[[j]]= summary ( dynlm( ts("grupo"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency =
12)
      ~ season(ts("grupo"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency =
12))))
model3[[j]]= summary ( dynlm( ts("grupo"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency =
12)
      ~ vac))
}
```

10.3. Syntaxe da análise multivariada:

```

strCols = names(db)
formula4 <- list(); model4 <- list()
for (j in 3:14){

  formula4[[j]] = paste0(strCols[j], " ~ ", 'Trend')
  model4[[j]] =( dynlm (
    ts(db[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency = 12)
    ~ #L(ts("grupo"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency = 12),0 ) +
    season(ts("grupo"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency = 12))+
    trend(ts("grupo"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency = 12))+vac+
    trend(ts("grupo"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency = 12))*vac+
    ts("controle"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency = 12)+
    L(ts("grupo"[,j],start=c(2002,1), end=c(2017, 12), frequency = 12) ,1:2)
  ))

}

resumo<-list(); formula4 <- list()
for (j in 3:14){

  formula4[[j]] = paste0(strCols[[j]], " ~ ", 'Trend')
  resumo[[j]]=summary(model4[[j]])
}

for(j in 3:14){
rownames(resumo[[j]]$coefficients)<-
c("Intercepto","Fev","Mar","Abr","Mai","Jun","Jul","Ago","Set","Out","Nov","Dez","Trend","Va
c","Cont","L1","L2", "Trend*Vac")
}

```

14.4. Figuras I à XII: Incidência de hospitalização por faixa etária

- Serie temporal da incidência de internação por pneumonia a cada 100.000 habitantes, do período estudado (2002 – 2017): em vermelho o período pré-vacinal com a linha de tendência, em hachurado está o período de transição (2010), em azul o período pós-vacinal com a linha de tendência

Figura I

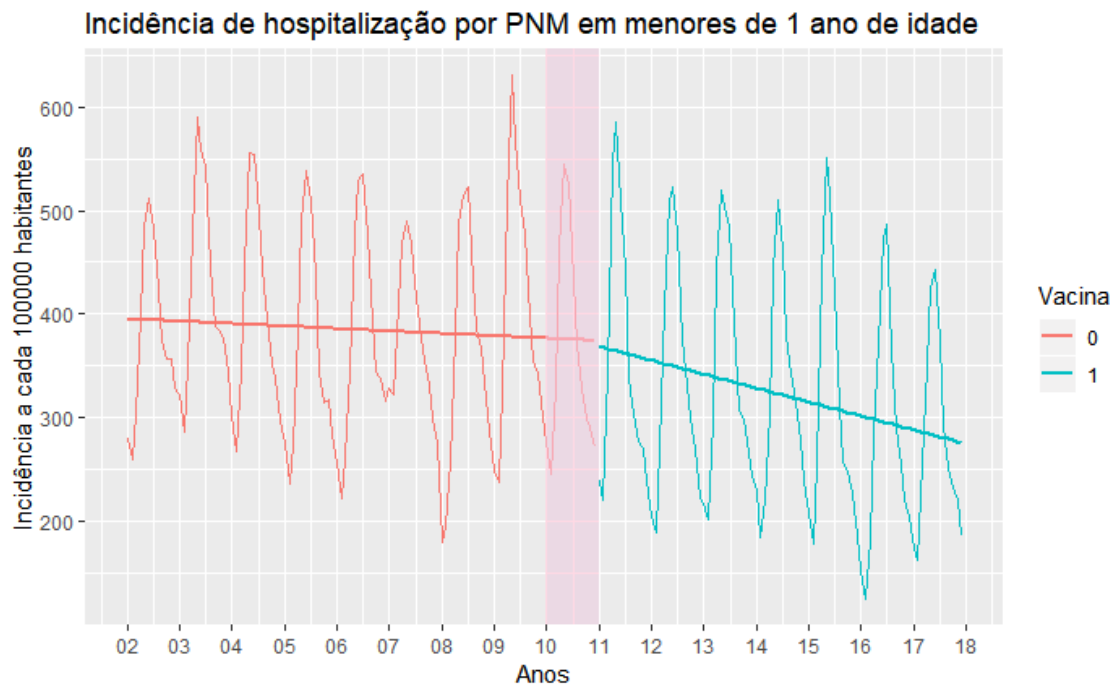


Figura II

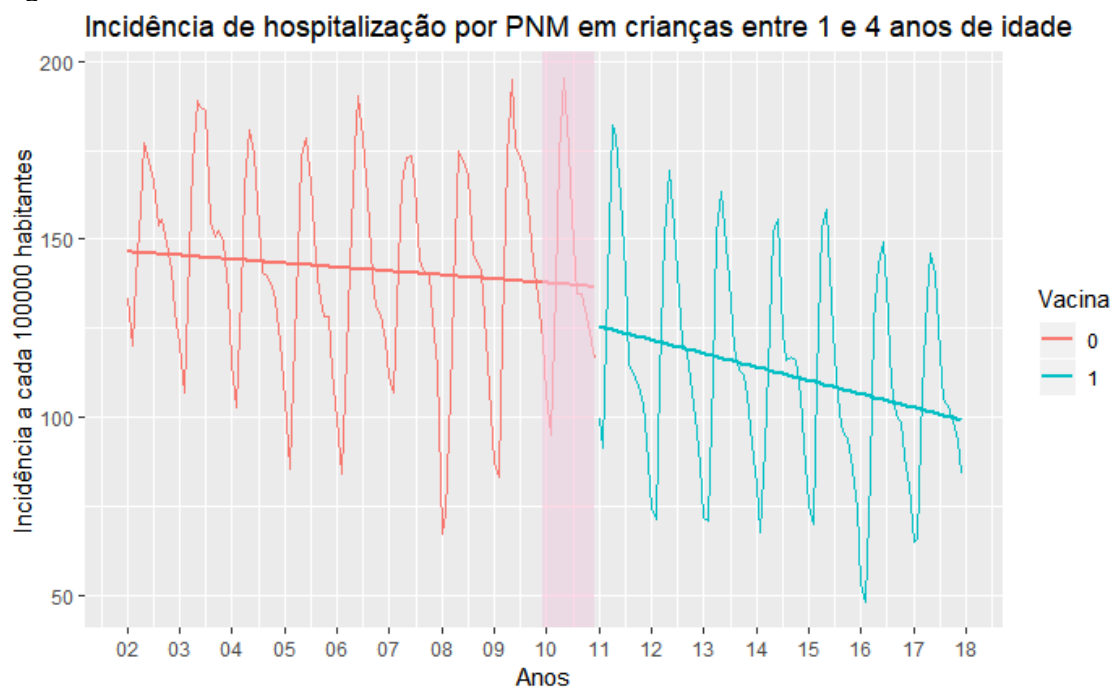


Figura III

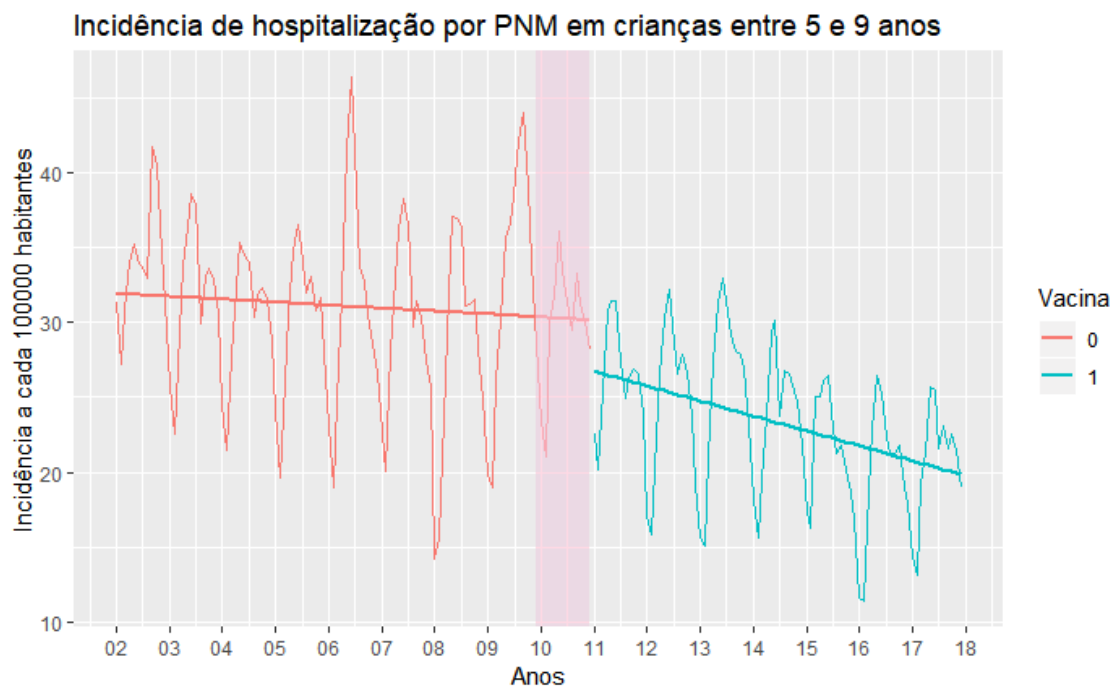


Figura IV

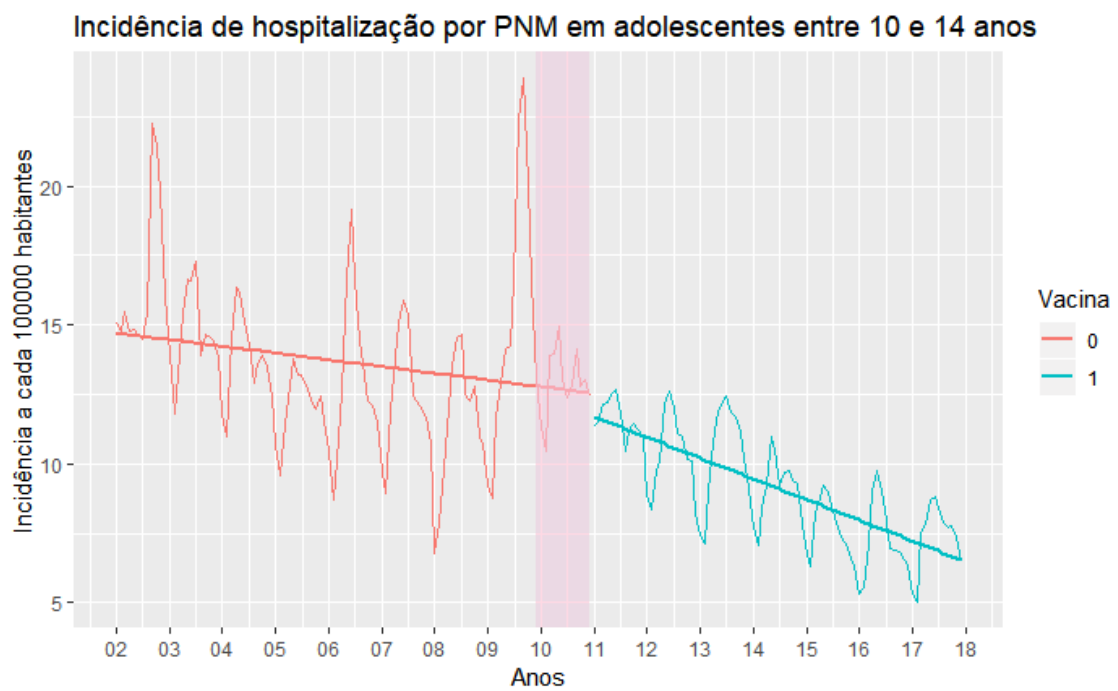


Figura V

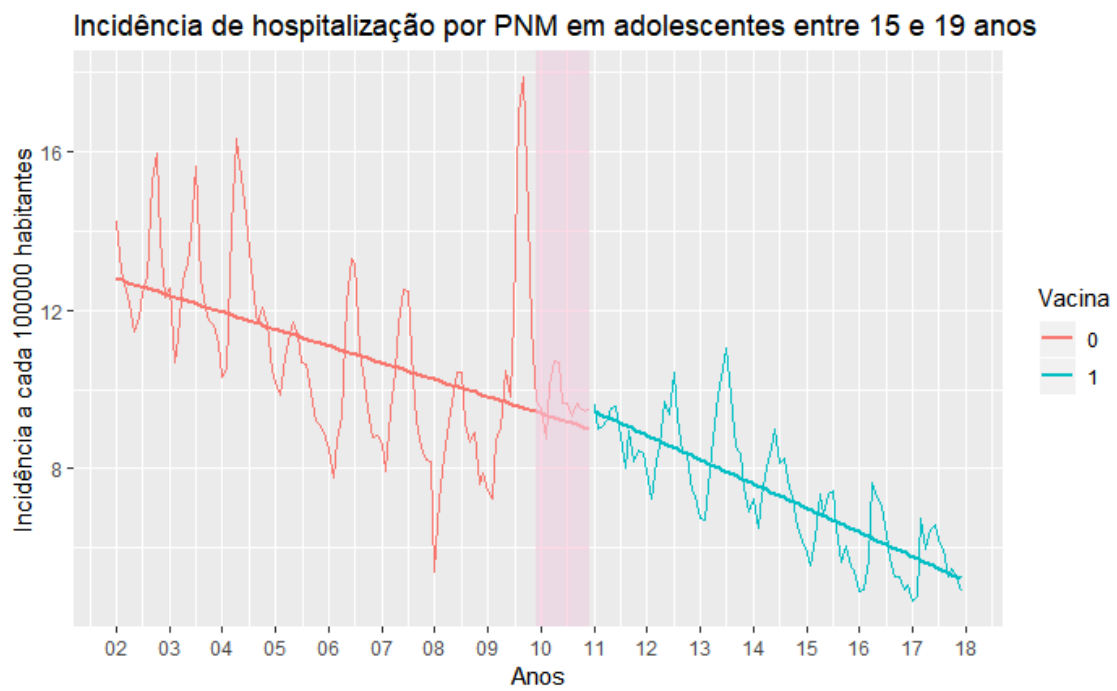


Figura VI

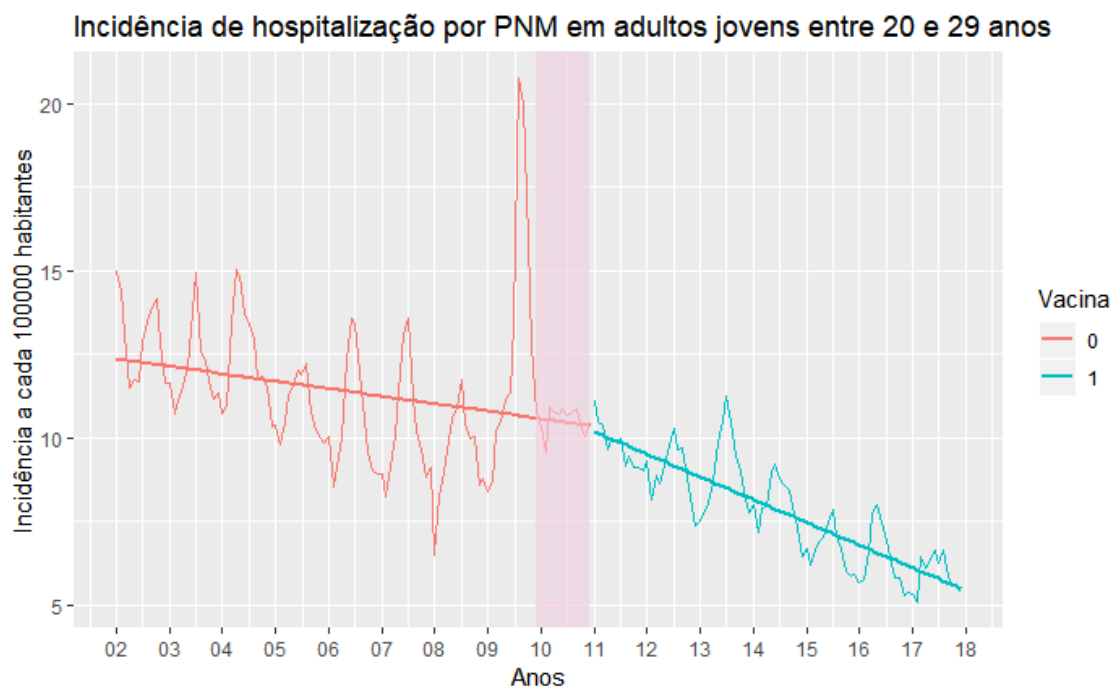


Figura VII

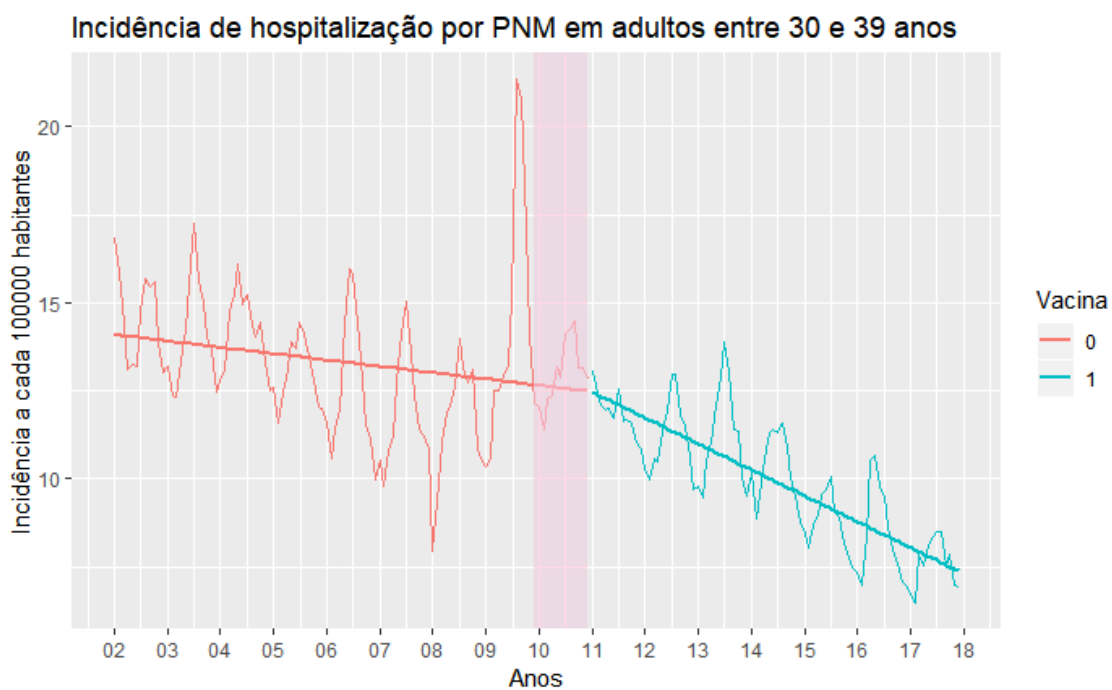


Figura VIII

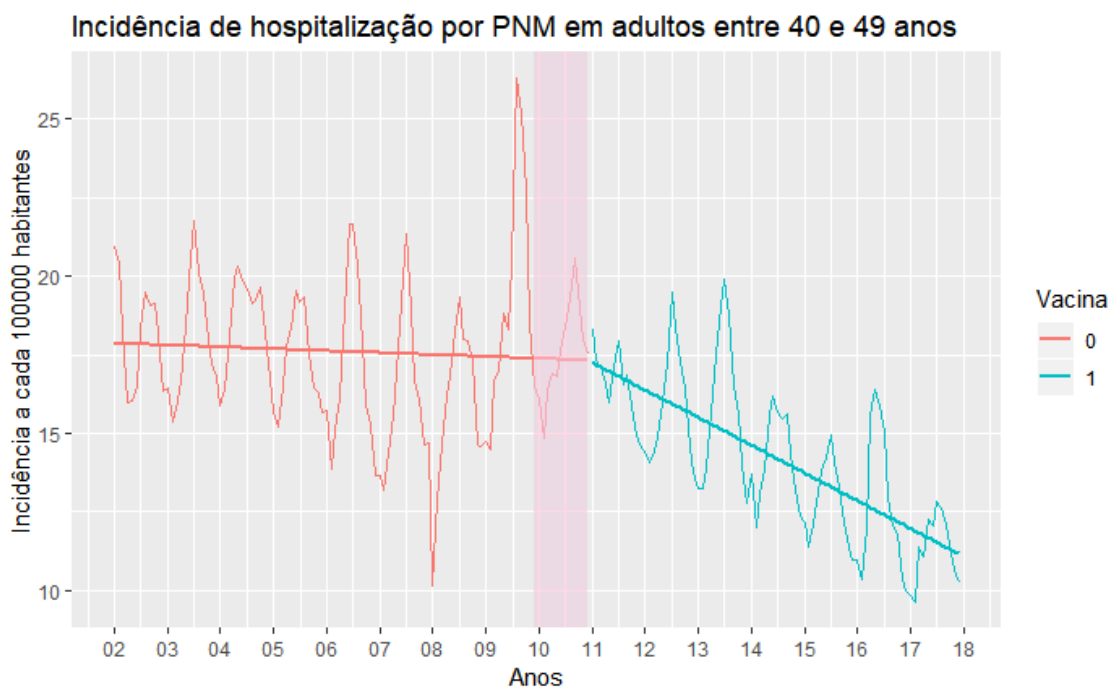


Figura IX

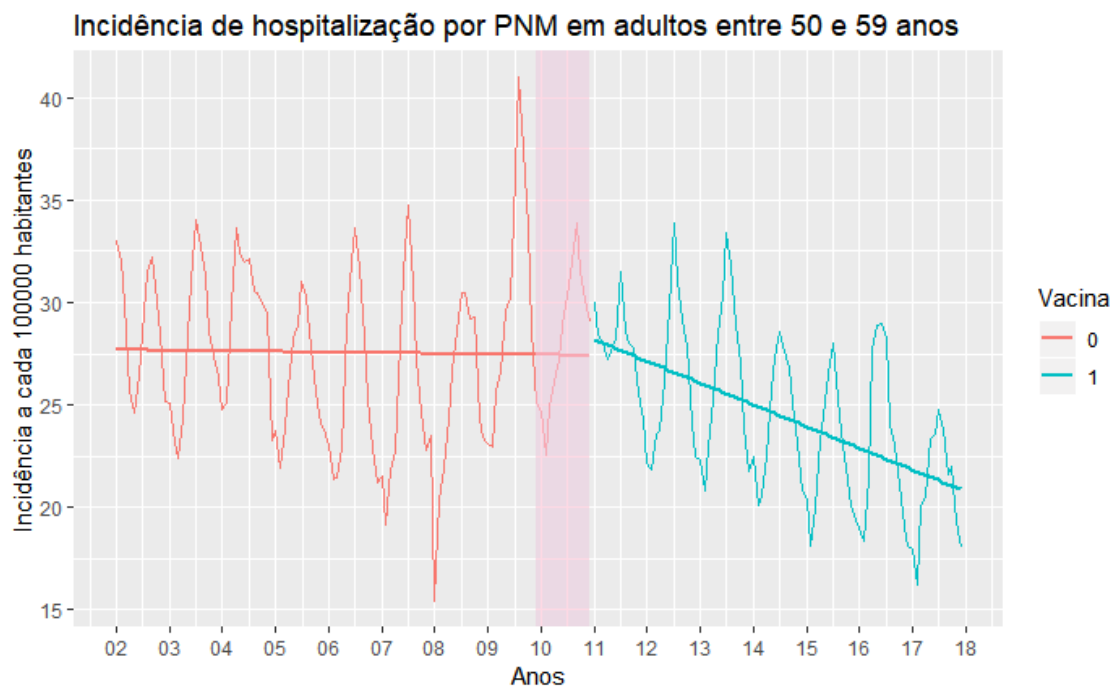


Figura X

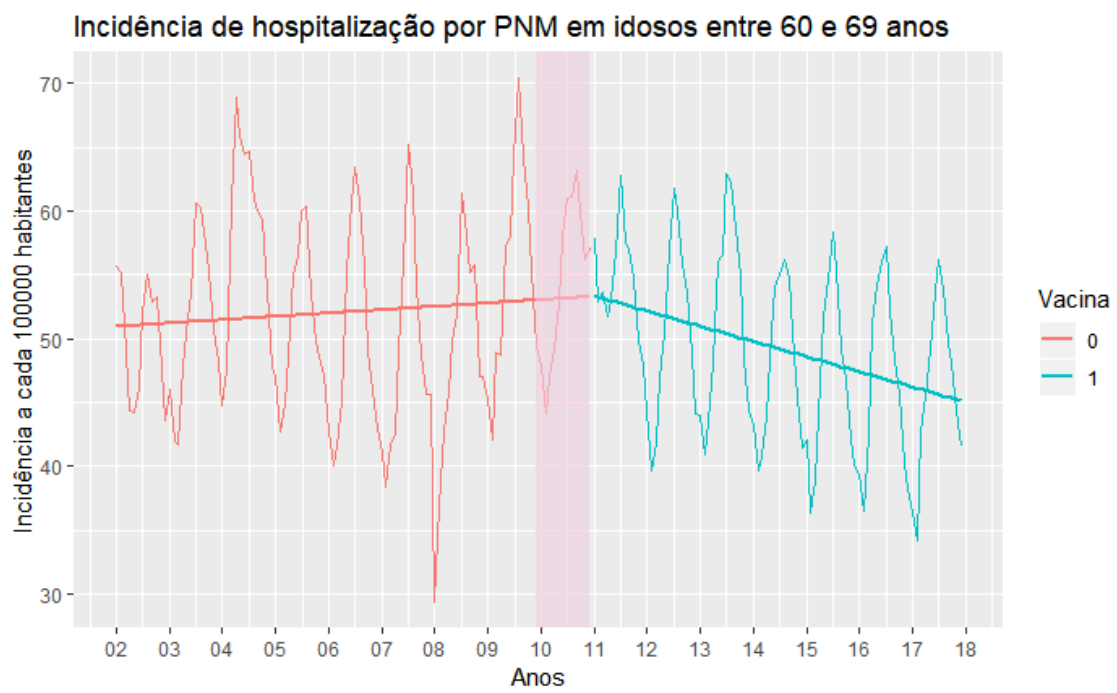


Figura XI

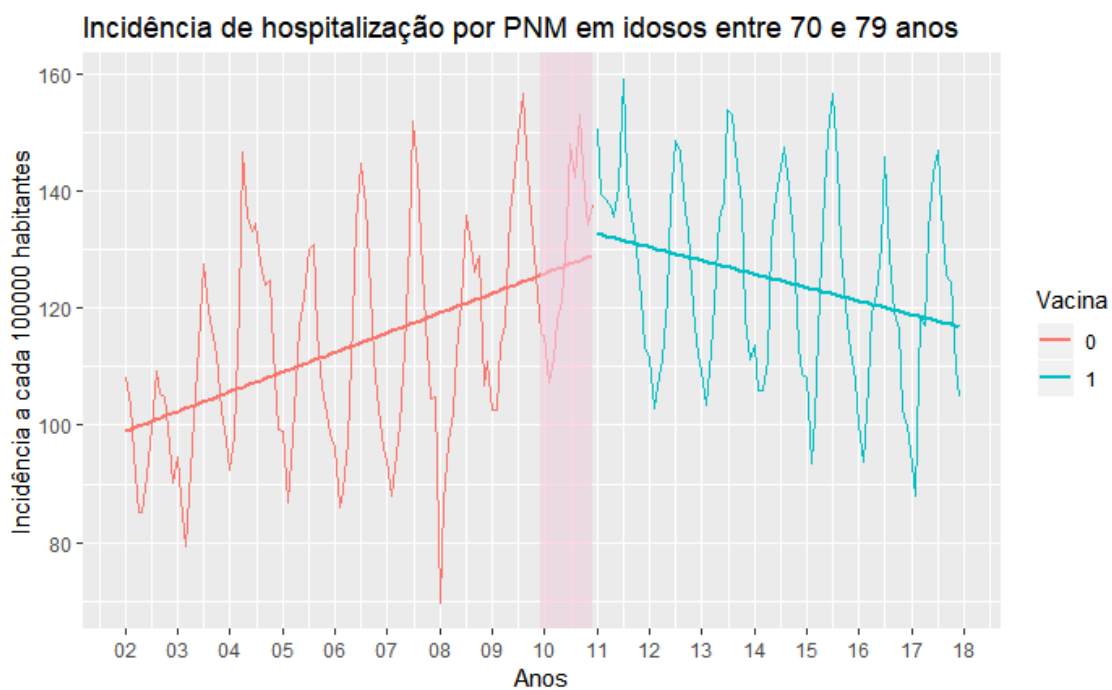
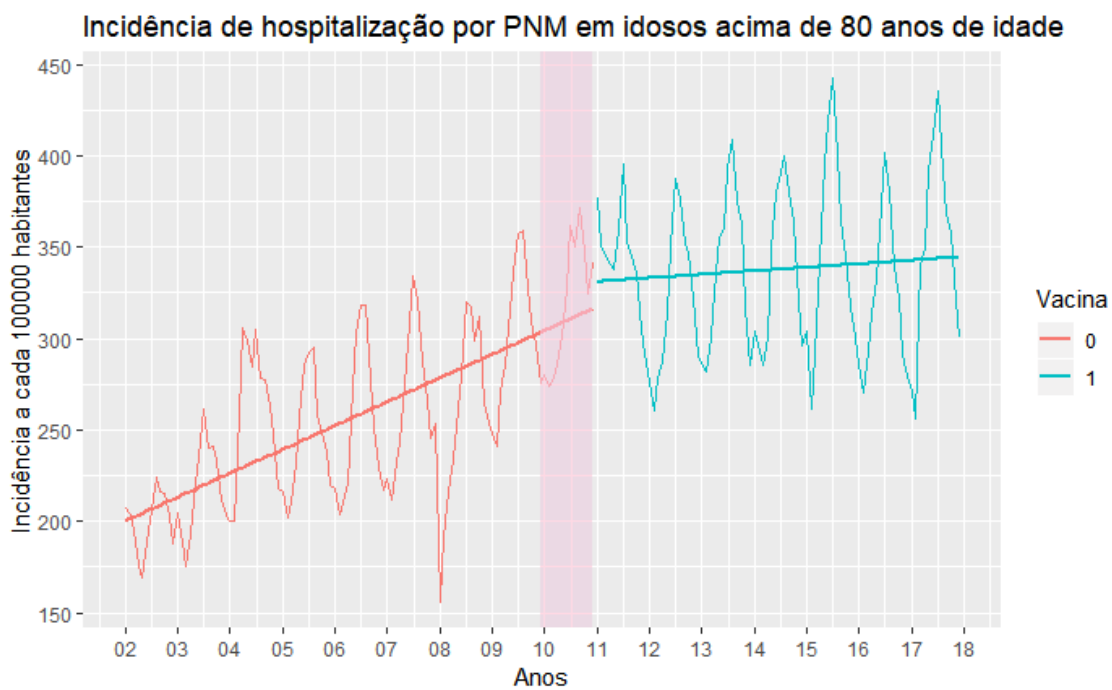


Figura XII



14.5. Figuras: taxa de mortalidade por faixa etária

Serie temporal da taxa de mortalidade por pneumonia a cada 1000 habitantes, do período estudado (2002 – 2017): em vermelho o período pré-vacinal com a linha de tendência, em hachurado está o período de transição (2010), em azul o período pós-vacinal com a linha de tendência

Figura XIII

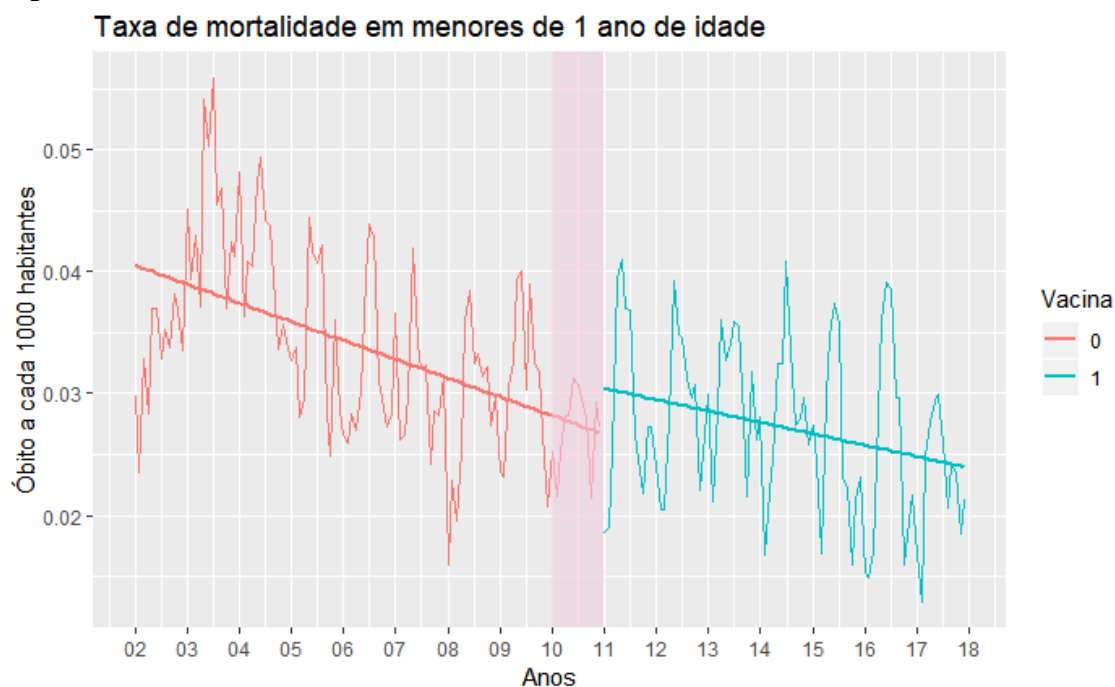


Figura XIV

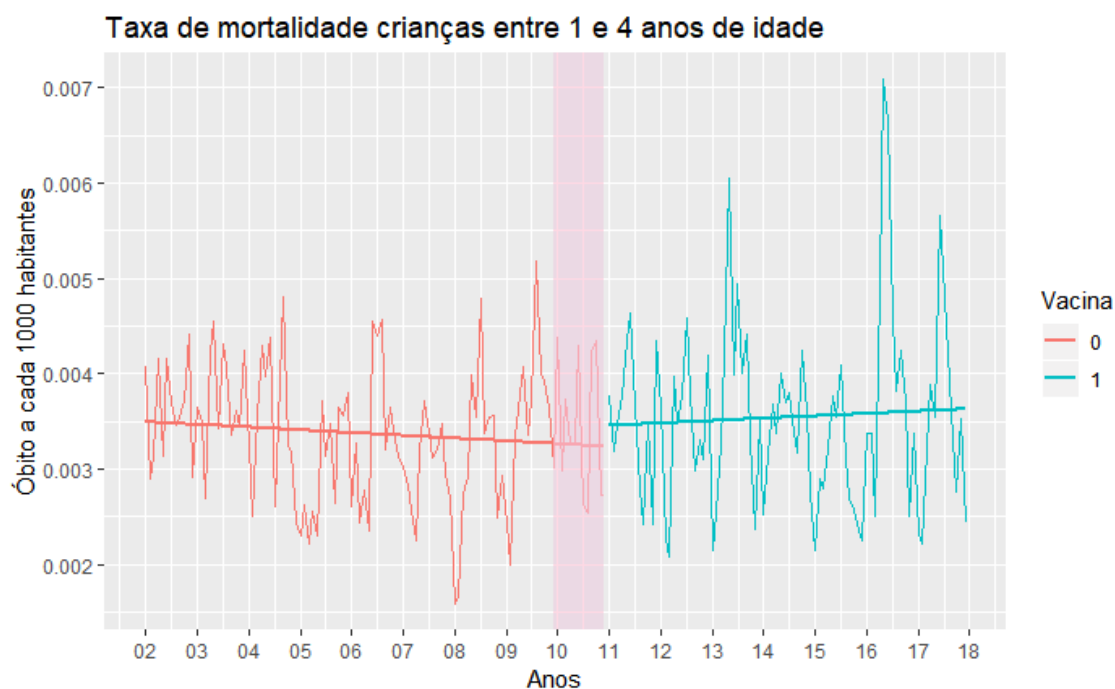


Figura XV

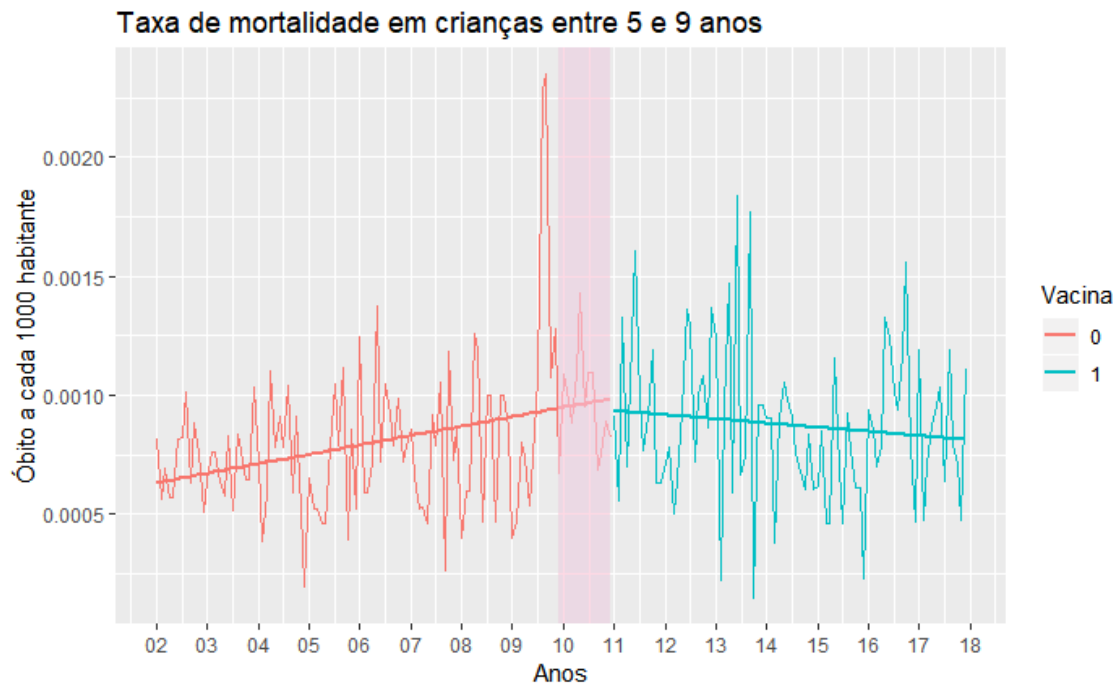


Figura XVI

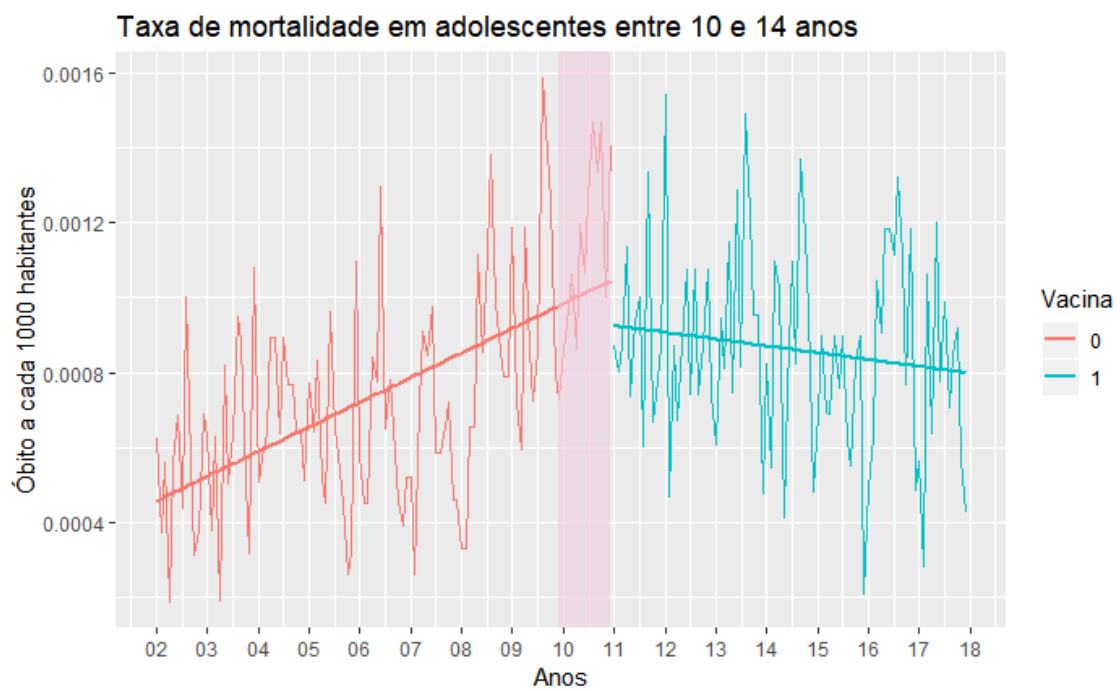


Figura XVII

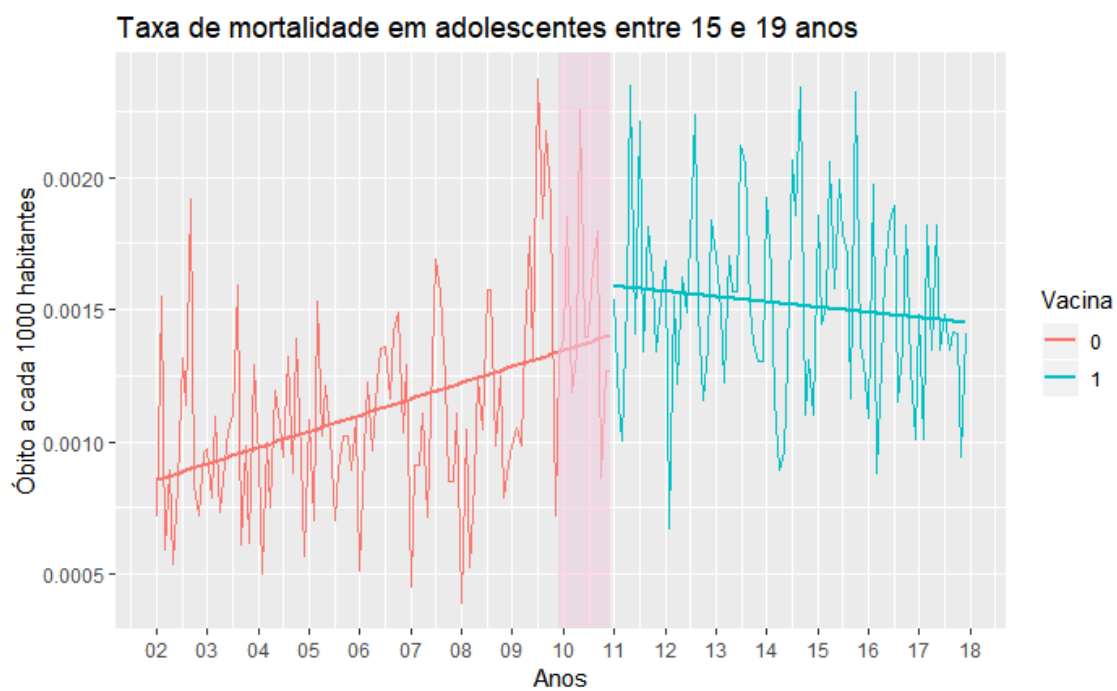


Figura XVIII

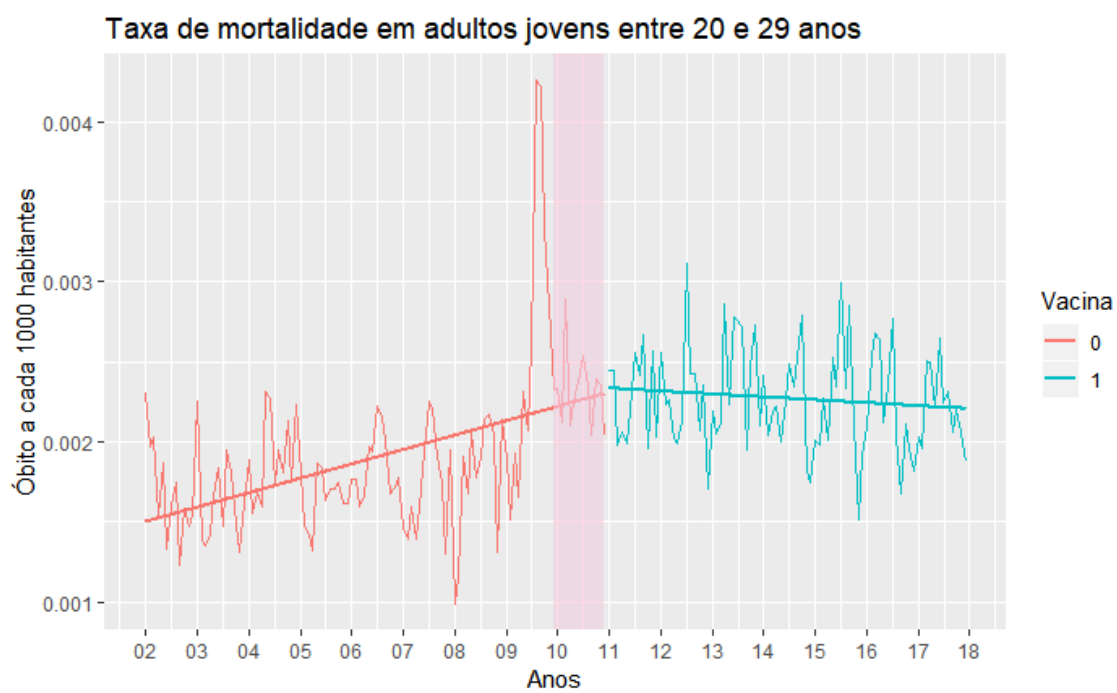


Figura XIX

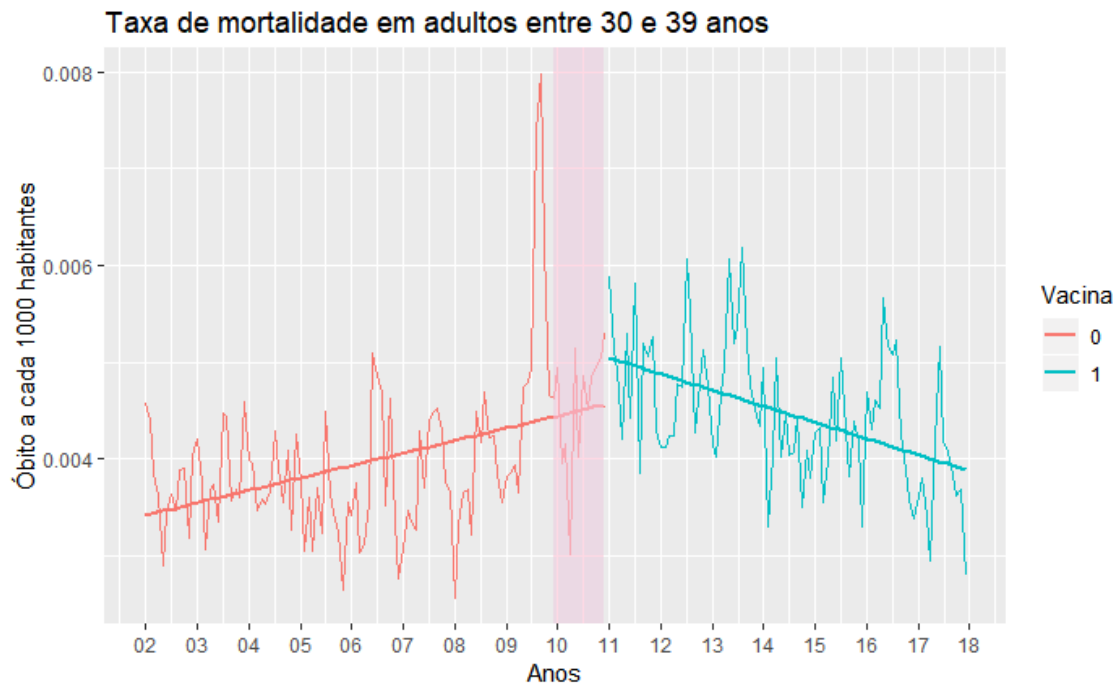


Figura XX

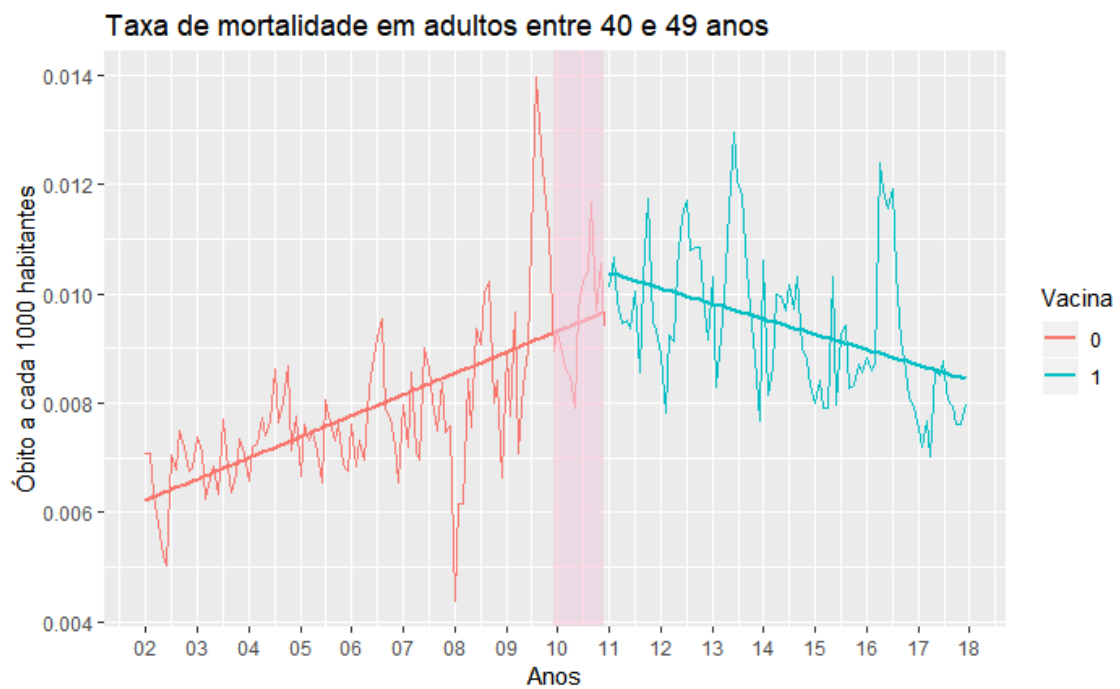


Figura XXI

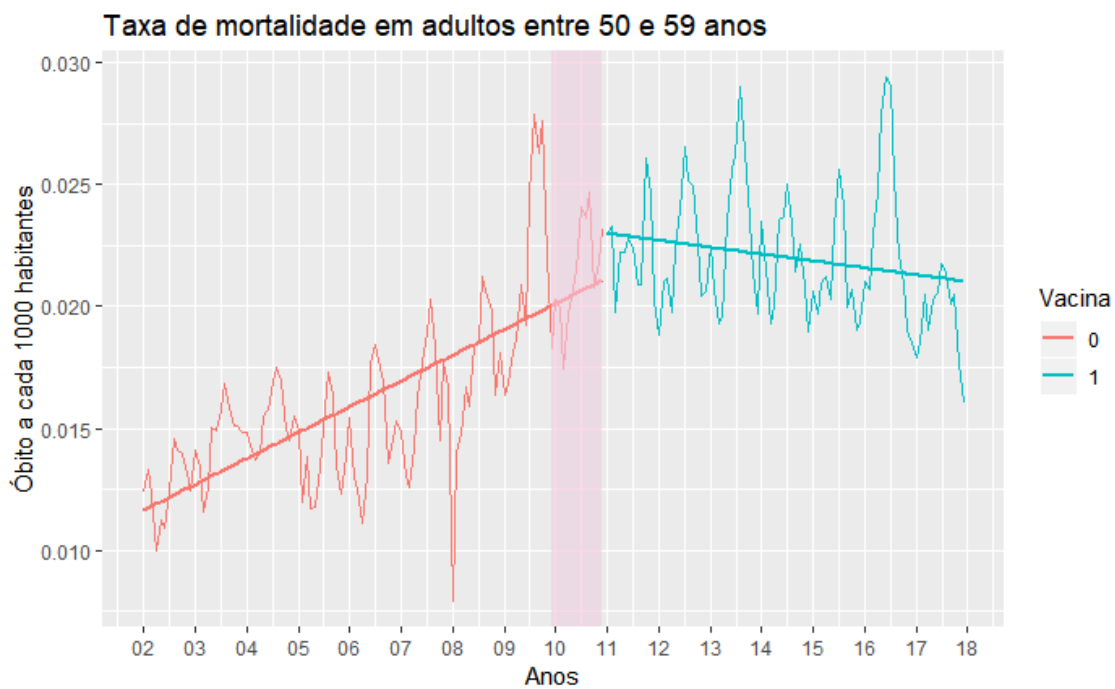


Figura XXII

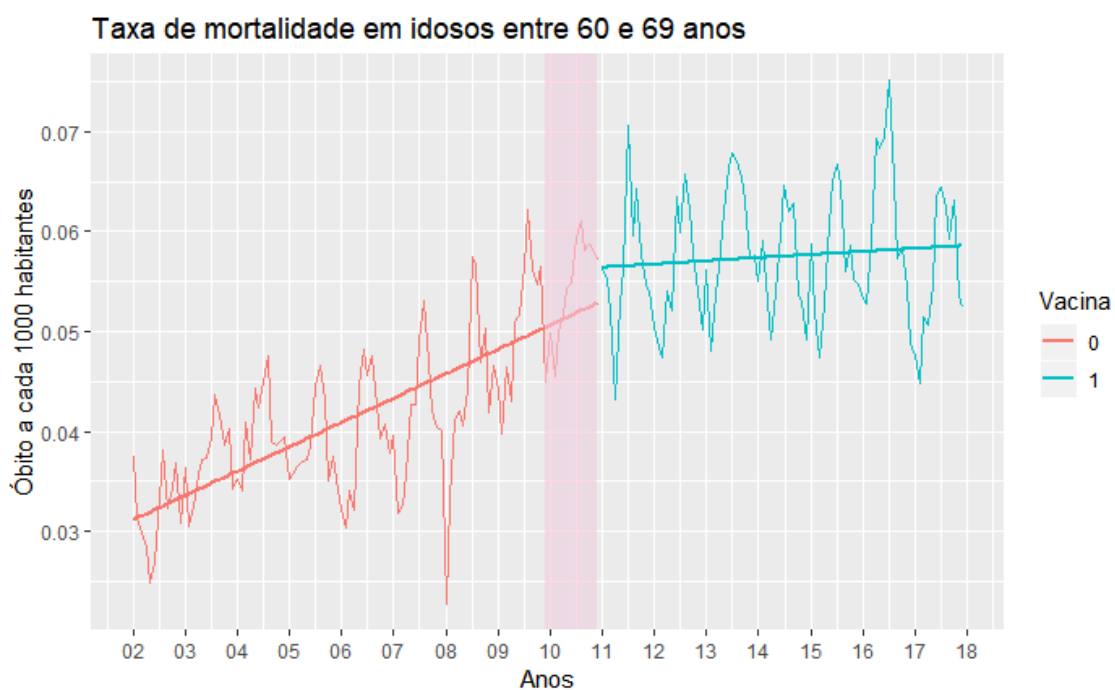


Figura XXIII

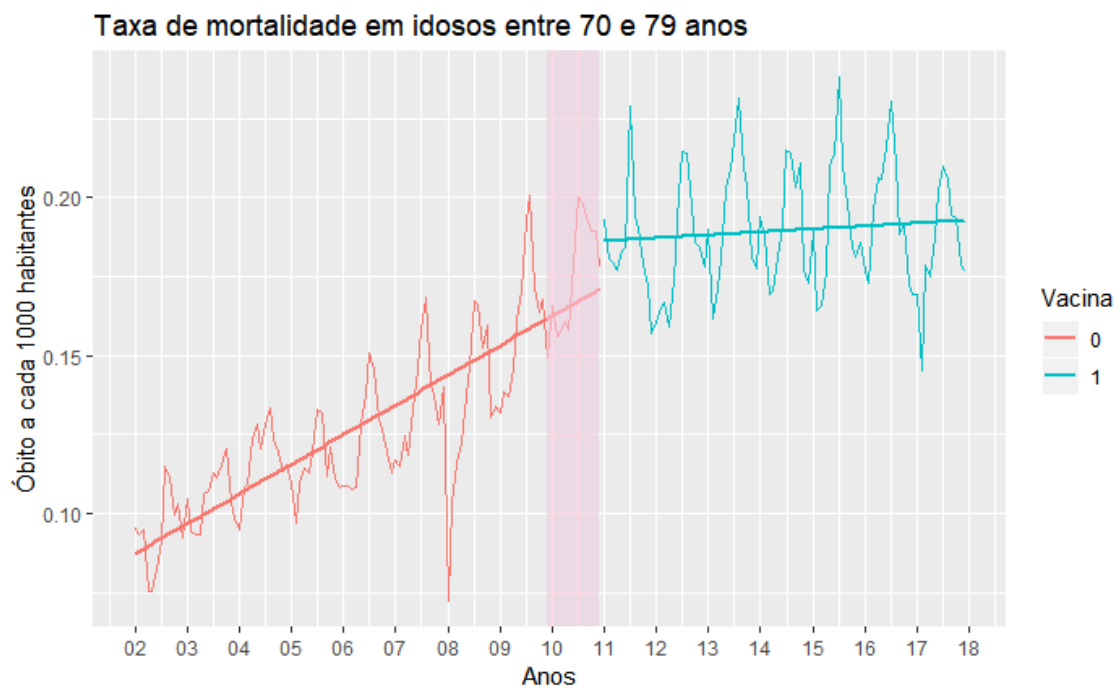
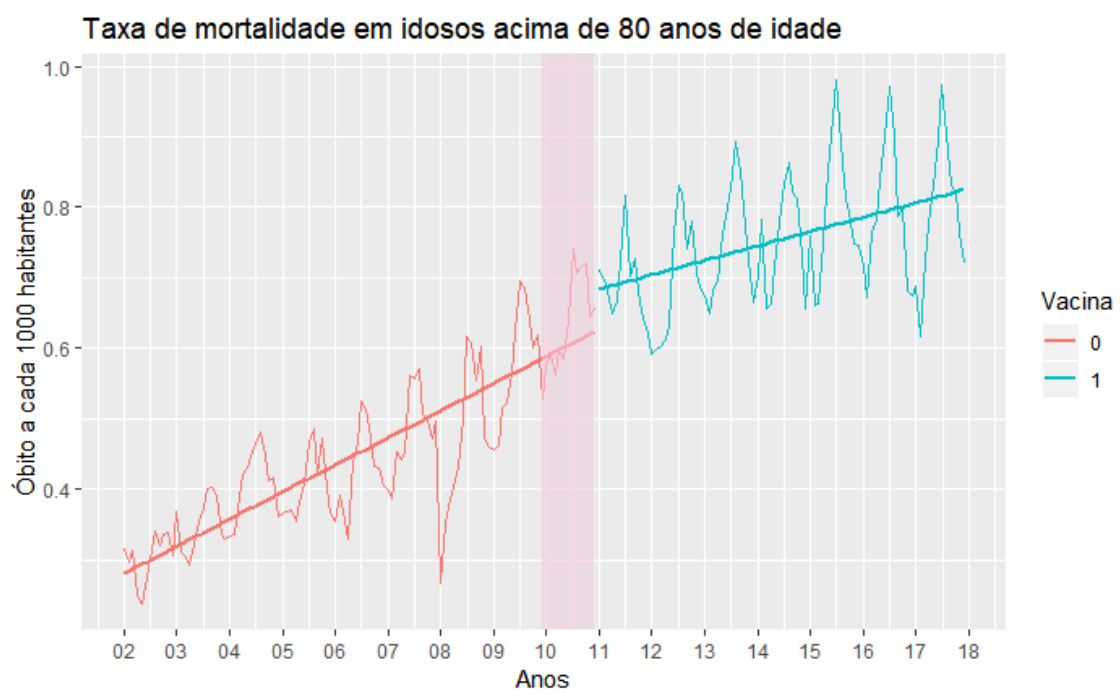


Figura XXIV



14.5. ARTIGO CIENTÍFICO

RESEACH ARTICLE

Seven years of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Brazil: Direct and Indirect impact

Authors:

Fernanda Hammes Varela¹, current PhD student MD

Eduardo de Freitas Costa², PhD Veterinary MD

Allan Youti Kimura¹, medicine student

Marcus Herbert Jones¹, Professor of School of Medicine, MD PhD

Leonardo Araújo Pinto¹, Professor of School of Medicine, MD PhD

Marcelo Comerlato Scotta¹, Professor of School of Medicine, MD PhD

Renato Teltebom Stein¹, Professor of School of Medicine, MD PhD

1. Centro Infantil, Department of Pediatrics, School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil.

2. Department of Preventive Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Corresponding author: Fernanda Hammes Varela, e-mail: fernanda.hammes.varela@gmail.com, phone: +55 51 999776194, address: Centro Infantil, Biomedical Research Institute, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Avenida Ipiranga 6690, 2nd floor, ZIP-Code: 90610-000, Porto Alegre 90610-000, RS Brazil

Funding: This paper is the result of a master degree research partially supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Funding coda 001

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgements: The authors acknowledge the Brazilian Health Institutions that have developed DATASUS database and make it available for universities and researchers: Department of Informatics of Unified Health System and Brazilian Ministry of Health.

ABSTRACT

Methods: Ecological study of all ages collected from a National open-access database (DATASUS), being the period studied between 2002 and 2017. A descriptive analysis of the pre versus post-vaccinal period was made. For the time series analysis, R software was used.

Objectives: Seven years after introduction in National Immunization Program, the aim was to evaluate the direct and indirect impact of PhiD-CV for three pneumonia outcomes were analyzed: hospitalization, mortality, and length of stay (LOS).

Results: There was a significant reduction in the incidence of hospital admission in all age groups, except in adolescents between 10 to 19 years. There was a decrease in hospitalizations due to pneumonia with monthly reduction trend of -9.6 (-15.4, -3.7 – 95% CI; p=0.0016) and -2.2 (-4.6, -0.1 – 95% CI; p=0.044) for those <1 year and >80 years, respectively. Mortality was significantly lower in the post-vaccination period for all age groups over 5 years. LOS significantly increased for all age groups younger than 80 years.

Conclusion: The PHiD-CV in Brazilian National Immunization Program reduced hospitalizations and deaths due to pneumonia in the vaccinated and non-vaccinated inhabitants in a sustained and progressive manner. This study supports a herd effect in the elderly seven years after the introduction of a pneumococcal vaccine. The sustained impact of PHiD-CV should be consistently reassessed both by the risk of replacement of the pneumococcal serotypes and by the change in the vaccination schedule, 2+1 since 2016.

What was already known about the topic concerned:

Streptococcus pneumoniae is the bacterial leading cause of pneumonia and it is preventable by vaccination. Pneumococcal conjugate vaccines have been reported to significantly reduce pneumonia hospitalizations. This major impact is more expressive in the extremes of age: children and elderly. As far as we know, the largest published studies on PHiD-CV have the maximum 5 years of follow-up.

What new knowledge the manuscript contributes:

This is the first National based study with a follow-up of 7 years of PHiD-CV with no previous vaccine available. This is the first study to report data two years after vaccination schedule changed from 3+1 to 2+1. The PHiD-CV in Brazilian National Immunization Program reduced all- cause of pneumonia hospitalizations and death in the vaccinated and non-vaccinated inhabitants in a sustained and progressive manner.

INTRODUCTION:

Pneumococcal pneumonia persists as a leading cause of severe disease and death worldwide, mainly in elderly people and children under 2 years of age (yoa). (1–7) Pneumococcus is estimated to have caused 294,000 deaths worldwide in children between 1 to 59 months; 81% of those infections were accompanied by pneumonia. (8) Respiratory illnesses were the second main cause of hospitalizations at all ages in Brazil (DATASUS, access 18.10.2018), with 375,214 hospital admissions and 56,175 associated deaths in 2017. (9)

In 2010, the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) was implemented as part of the National Immunization Program (NIP), free of charge and with a 3+1 schedule in the 2nd, 4th and 6th months of life, plus a booster dose between the 12th and 15th month of age. Since January 2016, the 6th month dose was removed from the schedule: this major decision was made based on consistent data from countries that have been using the PCV 2+1. (10,11) The PHiD-CV uptake was rapid, with an estimated coverage rising from 24% in 2010 to an average of 91.1% between 2011 and 2017 (81.7% to 95% of coverage) (DATASUS access 9.12.2018). (12) A significant 12.6% reduction in hospitalizations in children under 4 yoa due to Pneumonia was observed two years after the vaccine implementation. (13) Five years from such implementation, a significant direct and indirect Pneumonia hospitalization reduction in people younger than 50 yoa was observed. (14,15) Our current study aims to evaluate the direct and indirect impact of PHiD-CV not only in all-cause pneumonia hospitalizations, but also in pneumonia length of stay (LOS) and pneumonia related mortality. The relevance of such study is greatly connected to the importance of understanding and following the epidemiology of pneumonia since the disease was still responsible for 12.5% to 22.0% of hospitalizations in children under five yoa in Brazil, in 2017 (DATASUS, access 7.9.2018). (9) Although data from many countries are available, we believe that the huge official health statistics database in Brazil, a developing country with over 200 million inhabitants, is a unique and useful source of data showing a consistent pre- vs post-intervention picture of the impact of the vaccine.

METHODS

This ecologic study consists of an analysis of data on admissions and deaths associated with the diagnosis of pneumonia in the population assisted by the Brazilian Public Health system (SUS). This information was obtained from an open access governmental database, (DATASUS) through the Health Information section, last accessed in August, 15th, 2018.(9) DATASUS is a National database that contains information on environmental factors, epidemiology and morbidity of various diseases that have an impact on the health of the Brazilian population. This open-access platform provides the absolute number of events in a monthly basis for pre-specified age groups, according to the International Classification of Diseases (ICD), version 10. Number of hospitalizations, LOS, and deaths were the main variables selected. Data from all the studied period are in DATASUS since October 2013. Codes for “pneumonia”, grouped together in DATASUS as ICD J12 to J18, were used to select the main outcome data from January 2002 to December 2017. All non-respiratory admissions were also collected and used as a confounder group (all ICDs, excluding J00 to J99) during the same time frame. For both groups the main search variables were hospital admissions, LOS - and deaths. Subjects were grouped in twelve age strata, as depicted in DATASUS. For data collection, two researchers, using a standard approach, independently collected information and a third researcher checked for data quality. Data collection are summarized in Table 1.

Table 1. Research database collection, outcomes of interest and case definitions considered in time series analysis. Brazil, 2002-2017.

Outcome of interest	Database	Description	Case definition
PNM hospitalizations	DATASUS	National data base of hospitalizations in the public healthcare system	Admission coded as J12-J18 (ICD-10)
Total hospitalizations excluding PNM	DATASUS		All admission codes, minus J01-J99 (ICD-10)
PNM hospital LOS	DATASUS		Admission coded as J12-J18 (ICD-10)
Total LOS, excluding PNM	DATASUS		All admission codes, minus J01-J99 (ICD-10)
PNM deaths	DATASUS	National data base of deaths in the public healthcare system	Underlying cause of death coded as J12-J18 (ICD-10)
All deaths excluding PNM	DATASUS		All admission codes, minus J01-J99 (ICD-10)
Brazilian population projection 2000-2030	Brazilian Institute of Geography and Statistics	Absolute number informed	Year projection by sex and age
People with hospital health insurance	National Agency of Supplementary Health	Absolute number with trimestral actualization	Data informed by age and health insurance coverage

Monthly and annual incidence admission per 100,000 inhabitants and mortality rate per 1,000 inhabitants were calculated by dividing the number of hospitalizations/deaths by the official population estimation of specific age groups from Brazilian Census of 2010(16), minus all people with a private in-hospital coverage health insurance. Brazilian National Agency of Supplementary Health (ANS)(17), an open-access database, provides the exact number of inhabitants per age group with hospital coverage health insurance for each trimester. This approach was changed during the study period: 14.1% in pre and 20.1% in post-vaccine periods of the total population.(17) This fraction of population was then excluded from the denominator in the analysis because their hospitalizations are not included in DATASUS database. This subpopulation has higher income and socio economic strata status than the one covered only by SUS (and thus, reflected by those included in this analysis). Since DATASUS has no individual subject data information, our study was considered exempt from approval by the ethics committee by the IRB at our Institution (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul).

STATISTICAL ANALYSIS

Main analysis of the vaccine direct impact was conducted in children younger than 10 years, and indirect impact (herd protection) was analyzed for all other age groups. Sub-analyses were also performed, when main analysis detected statistical significance of vaccine impact in reducing admissions, LOS, or death. Simple relative reduction was calculated from pre- vs. post-vaccination time-periods as the average rate in 2011–2017 minus the average rate in 2002–2009 divided by the rate in 2002–2009, and multiplied by 100, for all three variables in study. For statistical analysis, the cut-off probability for rejecting the null hypothesis was defined as less than 5% ($p < 0.05$).

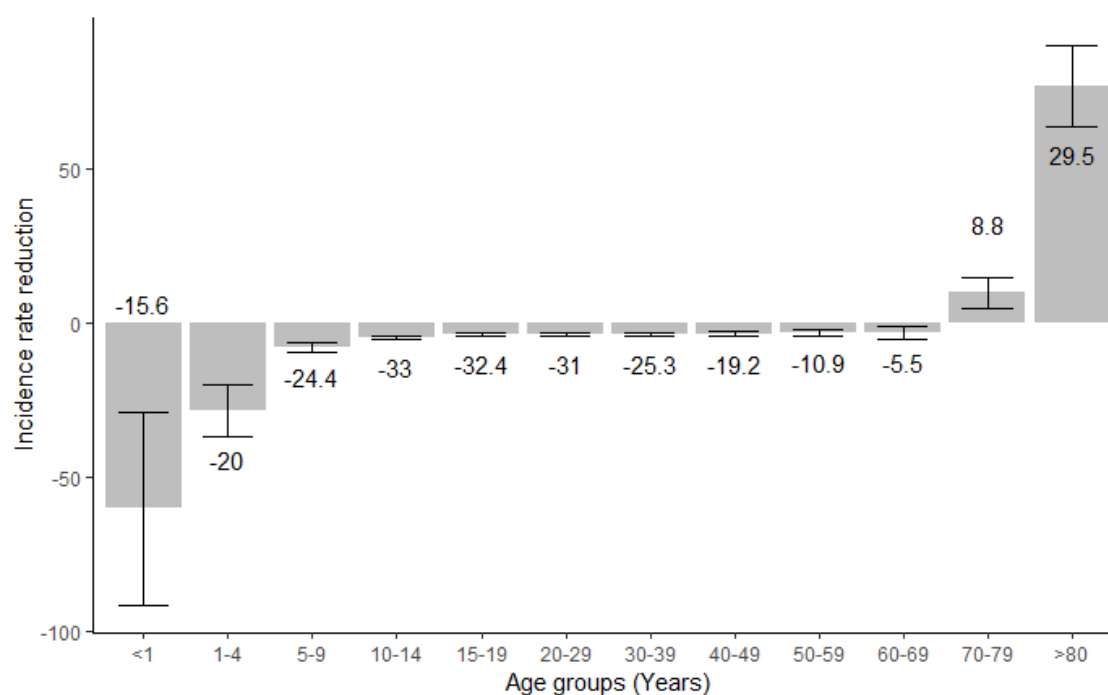
For time series statistical analysis, monthly incidence of admissions, mean LOS and death rate by pneumonia and all non-respiratory causes, from 2002 to 2017 were taken into account. Time series was divided into pre-vaccination (2002–2009), transition (2010) and post-vaccination periods (2011–2017). A dynamic linear time series regression was used to assess association between predictors (PHiD-CV introduction) and outcomes. Seasonality, trend, vaccination and interaction of vaccination and trend were all included in the model. Also, the control group was used as adjustment covariate. To ridding with the model autocorrelation (18) the dependent variable was included in the model lagged two times (i.e. $y(-2)$), for incidence and for deaths and LOS no lagged dependent variable was specified. Time series regression was done using the package 'dynlm'.(19) All analysis were done in R software.(20)

RESULTS

Pneumonia hospitalizations

Among the vaccinated age groups, there were 3,171,207 pneumonia hospitalizations cases in the pre-vaccine period and 1,806,224 in the post-vaccine period. These data show that the simple percentage reductions in incidence were: 16.8%, 20.8% and 25.3% for the age groups <1 yoa, 1-4 yoa and 5-9 yoa, respectively. Pneumonia hospitalization incidence decreased in both vaccinated and unvaccinated age groups under 60 yoa with a significant incidence rate reduction (IRR) (95% of confidence interval - CI), as exemplified in Fig 1.

Fig 1. Absolute Incidence rate variation in pneumonia hospitalization between unvaccinated and vaccinated periods for the 12 age groups in years. The numbers close to the bars represents the incidence rate variation in percentage.

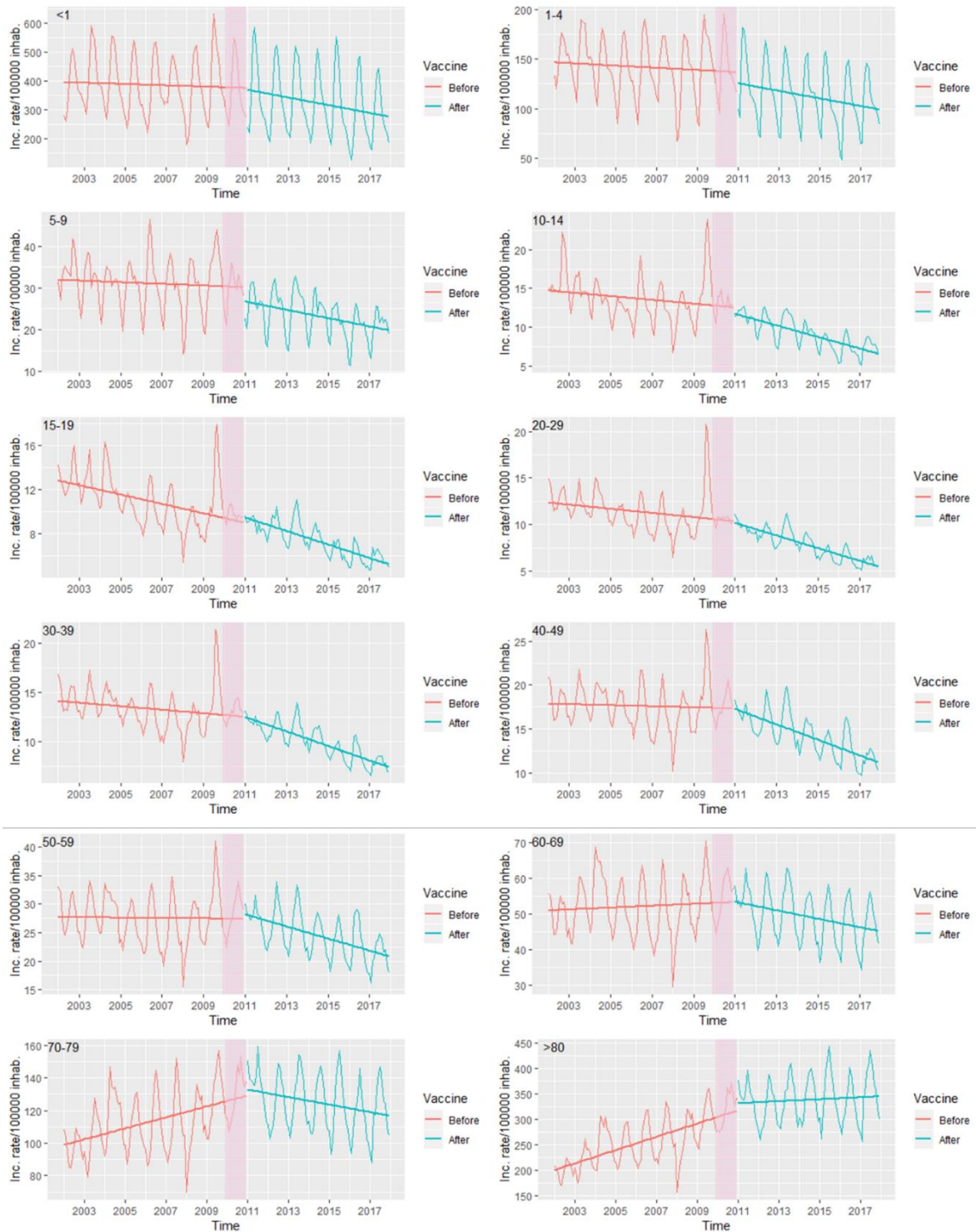


*Exact numbers of IRR available in supplementary appendix Table G.

In the multivariate analysis, vaccine introduction was shown to be associated with a change on the trend (i.e. variation of incidence) in all ages, except for those between 10 and 19 yoa. The trend is simplified for all ages in Fig. 2. This last group was already reducing the incidence before vaccination. For age groups ranging from zero to 9 and from 20 to 49 yoa, the post-vaccine period resulted in a significant reduction on the incidence, but no significant reduction was observed before the

vaccination. The highest reduction on the incidence was for the first age group (<1 yoa) resulting in 9.57 less cases per 100,000 inhab. per month in post vaccinal period.

Fig. 2: Pneumonia hospitalization incidence between 2002-2017, for the 12 age groups. Trend line is represented by a continuous line in before and after periods of vaccine introduction, 2010 is considered the transition period.



For the oldest age groups (>50 yoa), the trend on the admissions changed. Before vaccination, the incidence was on the rise, while after vaccination a significant decrease on the admission rate was observed. The highest difference was among those >80 yoa, in which the variation on the incidence was 5.9 cases/ 100,000 inhab. per month before the vaccine introduction and shifted to -2.21 cases/100,000 inhab. less per month (Table 2). Seasonality was present during all periods for all age groups, associated with the peaks of admission during the winter season in the Southern hemisphere (Supplementary appendix). For those older than 19 yoa a latter peak of hospitalization incidence was observed (data not shown).

Table 2. Multivariate pneumonia hospitalization incidence per 100,000 inhabitants (95% IC) analysis before and after PHiD-CV implementation in Brazilian NIP

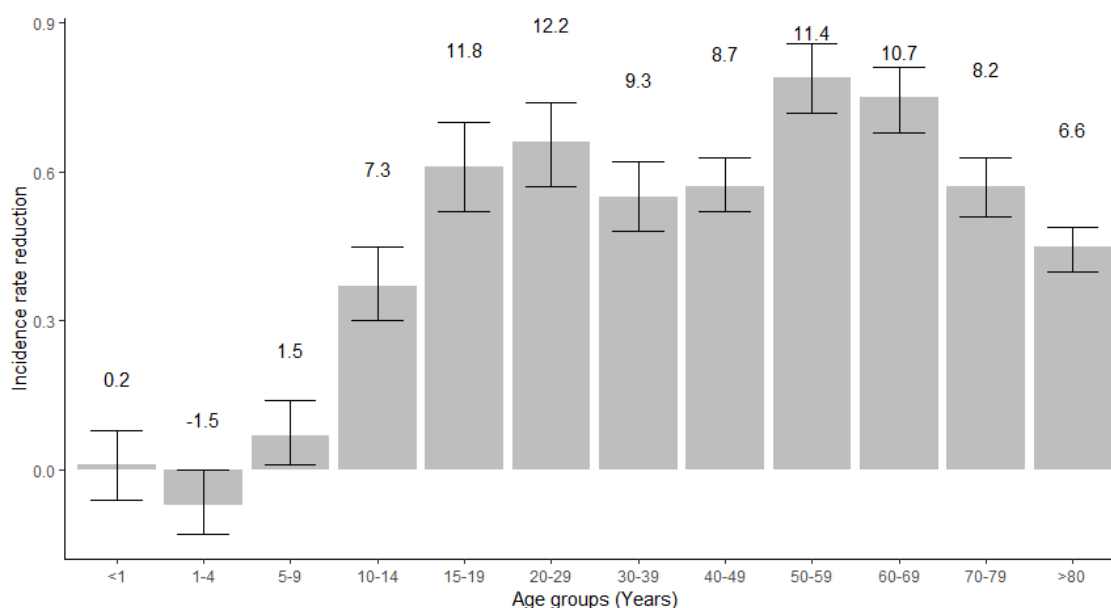
Age group (years)	Before vaccination			After vaccination		
	Trend	Min.	Max.	Trend	Min.	Max.
< 1	-1.189	(-2.957,	0.58)	-9.573*	(-15.424,	-3.723)
1 to 4	-0.121	(-0.633,	0.392)	-1.249*	(-2.153,	-0.345)
5 to 9	-0.072	(-0.211,	0.067)	-0.29*	(-0.546,	-0.034)
10 to 14	-0.153*	(-0.255,	-0.05)	0.014	(-0.166,	0.193)
15 to 19	-0.084*	(-0.165,	-0.004)	-0.067	(-0.179,	0.044)
20 to 29	0.013	(-0.066,	0.091)	-0.226*	(-0.353,	-0.099)
30 to 39	-0.005	(-0.069,	0.058)	-0.238*	(-0.355,	-0.12)
40 to 49	0.073	(-0.008,	0.155)	-0.309*	(-0.459,	-0.159)
50 to 59	0.196*	(0.058,	0.333)	-0.438*	(-0.668,	-0.208)
60 to 69	0.628*	(0.371,	0.885)	-0.813*	(-1.194,	-0.431)
70 to 79	2.28*	(1.642,	2.917)	-2.203*	(-3.194,	-1.212)
>80	5.912*	(4.331,	7.494)	-2.215*	(-4.351,	-0.080)

* Statistically significant with confidence level of 95%

Pneumonia hospitalization LOS

Pneumonia LOS increased significantly for subjects ≥ 10 yoa, while it decreased for those between ages 1 -4, in the univariate analysis. As observed in Fig. 3 there was a 0.9% and 2.6% reduction in hospital LOS for those <1 and 1-4 yoa, respectively, when comparing post- versus pre-vaccine periods.

Fig. 3: Absolute difference in the length of stay between post and pre-vaccine periods for the 12 age groups. The numbers close to the bars represents the difference in the length of stay in percentage.



*Exact numbers of CI available in supplementary appendix Table H.

The multivariate analysis demonstrates that vaccine introduction significantly influenced the LOS. For all groups under 80 years there was a significant increase in the LOS. For the age groups under 1 and between 1-4 yoa the LOS trend switched from a significant decrease to an increase in the post vaccine period, Table 3. LOS has no seasonality.

Table 3. Multivariate Length of Stay for in hospital pneumonia permanence (95% IC) analysis before and after (post- vs pre-) PHiD-CV implementation in Brazilian NIP

Age group (years)	Before vaccination			After vaccination		
	Trend	Min.	Max.	Trend	Min.	Max.
< 1	-0.088*	(-0.106	-0.07)	0.149*	(0.124	0.174)
1 to 4	-0.032*	(-0.043	-0.021)	0.093*	(0.074	0.111)
5 to 9	-0.012*	(-0.211	0.067)	0.119*	(0.098	0.14)
10 to 14	0.013	(-0.012	0.038)	0.141*	(0.11	0.172)
15 to 19	-0.005	(-0.027	0.017)	0.191*	(0.155	0.227)
20 to 29	0.027*	(0.004	0.05)	0.19*	(0.164	0.216)
30 to 39	0.051*	(0.007	0.096)	0.14*	(0.114	0.166)
40 to 49	0.033	(-0.014	0.08)	0.106*	(0.76	0.136)
50 to 59	0.081*	(0.047	0.114)	0.078*	(0.051	0.106)
60 to 69	0.104*	(0.072	0.136)	0.043*	(0.015	0.071)
70 to 79	0.074*	(0.056	0.091)	0.057*	(0.034	0.079)
>80	0.055*	(0.039	0.07)	0.007	(-0.015	0.03)

* Statistically significant with confidence level of 95%

Pneumonia mortality

Pneumonia mortality rate decreased only in the <1-year-old age group, with minus 0.007 cases per month per 1,000 inhab. (-0.009 to -0.005, 95% CI); for all other age groups the difference on the comparative mean death rate was increased. Table I at supplementary appendix shows results with mean death rate in the post- *versus* pre-vaccine period.

In the multivariate analysis the impact of the vaccine was shown to significantly influence the death rate trend leading to a reduction on those ≥ 5 years old. This reduction was not significant in the groups <1 year, and 1 to 4 yoa. Children under 1 yoa had a decreasing death rate even before the beginning of the new vaccination schedule. The reduction on mortality rate was consistent among the whole population above 5 yoa. (Table 4).

Table 4. Multivariate pneumonia mortality rate (95% IC) analysis before and after (post- vs pre-) PHiD-CV implementation in Brazilian NIP

Age group (years)	Before vaccination			After vaccination		
	Trend	Min.	Máx.	Trend	Min.	Máx.
< 1	-0.0006	(0.001	0.0002)	-0.0004	(-0.0012	0.0003)
1 to 4	<0.001	(<0.001	0.0001)	-0.0001	(-0.0002	<0.001)
5 to 9	<0.001	(<0.001	<0.001)	-0.0001*	(-<0.001	<0.001)
10 to 14	<0.001	(<0.001	<0.001)	-0.0001*	(-0.0001	<0.001)
15 to 19	<0.001	(<0.001	<0.001)	-0.0001*	(-0.0001	<0.001)
20 to 29	<0.001	(<0.001	<0.001)	-0.0001*	(-0.0001	<0.001)
30 to 39	<0.001	(<0.001	0.0001)	-0.0002*	(-0.0003	-0.0001)
40 to 49	0.0002*	(0.0002	0.0003)	-0.0003*	(-0.0004	-0.0002)
50 to 59	0.0004*	(0.0003	0.0006)	-0.0005*	(-0.0008	-0.0003)
60 to 69	0.0015*	(0.0011	0.0019)	-0.0016*	(-0.0021	-0.001)
70 to 79	0.0045*	(0.0034	0.0056)	-0.0048*	(-0.0062	-0.0034)
>80	0.0118*	(0.0072	0.0163)	-0.0086*	(-0.0132	-0.004)

* Statistically significant with confidence level of 95%

Seasonality played a significant role in the analysis for almost all groups, except for those between 5-9 and 20-29 yoa groups. Seasonality had a peak of incidence in May (beginning of winter in the Southern hemisphere) for those under 1 yoa, June for 1-4 and >80 yoa groups, July for 15-19 and 30-79 yoa groups, and August for those between 10-14 yoa group (Supplementary appendix - Table J1 to J12). Incidence of hospitalization, average LOS, and death rates are summarized in Supplementary Tables A, B, D, E and F, respectively.

DISCUSSION

As far as we know, this is the first study showing the direct and indirect impact of universal PHiD-CV in the incidence of pneumonia-related hospitalization and deaths seven years after vaccine introduction in a large, low-middle income country. Further, it provides data about the five years of a 3+1 schedule followed by two years after switch to 2+1. Although the impact is well documented, especially among vaccinated children, this study provides a strong additional evidence about both direct and herd sustained effect of pneumococcal conjugated vaccines regarding important outcomes.(13–15,21–23) Death rate significantly decline for all age groups >4 yoa, a new data in Brazil. LOS significantly increase for all age groups <80 yoa.

The data of this research is consistent and reinforce PHiD-CV direct effect. There is similar ecologic studies with PVC-7, -10 and/or 13 that present consistent direct effect; however in our knowledge, the longest study with PHiD-CV exclusively has 5 years of follow-up and our study highlights a sustained direct and indirect impact.(14,21,24–27) A systematic review and meta-analysis evaluating PCV 10/13 showed the following declines for CAP hospitalization: -17% (95%CI: 11–22%, p-value < 0.001) for children <24 months; -9% (95%CI: 5–14%, p value < 0.001) for those aged 24-59 months.(28) In Brazil a significant impact in children <12months, 12-23 months and 2-4 yoa have already been demonstrated 5 years after vaccine implementation with a significant decreased incidence of pneumonia hospitalizations, percent of change reductions are 13.9% (p=0.017), 22.2% (p<0.001) and -17.6% (p<0.001), respectively.(14) In another systematic review, direct vaccine effectiveness in pneumococcal pneumonia in Latin America, 1 to 4 years after vaccine introduction (PCV 10 or 13), varied from 7.4% to 84.6%.(15) In a time-series analysis in a public hospital in Johannesburg, five years after PVC-7 introduction (3+0 schedule) followed for PVC-13, a direct effect reduction of 39% (50% CrI: 24 to 50) in pneumonia hospitalization in non-HIV children was observed.(22)

This study describes a significant herd effect, except for the two adolescent age groups, this lack in the adolescents (10-19 yoa) has already been described.(27,29) Both strata (10-14 and 15-19 yoa) had already had a significant secular trend decline in pneumonia hospitalization before 2010; however, the reason for the absence of indirect effectiveness is not clear. Despite, it has been decribed the socioeconomic developments leading to improve of quality of life in Brazil.(30) A

Brazilian study found a significant indirect effect in pneumonia hospitalization for those under 50 years, five years after PHiD-CV introduction.(14) A systematic review with data from several countries described a significant reduction in all cause pneumonia for all ages (RR: 0.93, 95% CI: [0.89; 0.97]), and for Pneumococcal pneumonia (RR: 0.78, 95% CI: [0.62; 0.97]).(31) A reduction of 68.0% hospitalization due to clinically suspected IPD and 39% in laboratory confirmed IPD was observed in a cohort of unvaccinated children, four years after PHiD-CV implementation in the Finnish NIP.(32) Herd effect is plausible due to the importance of young children as pneumococcal carries and is supported accumulating evidences in adults and elderly population.(27,33–37)

In 2015, globally Pneumococcal and Hib pneumonia together accounted for 64.1% of LRI death in children <5 yoa, and pneumococcal pneumonia alone caused 55.4% LRI deaths.(3) Pneumococcal vaccinations is one of the most important interventions to prevent LRI death-related. This time-series analysis found a significant direct and indirect effect in mortality-rate for all ages ≥ 5 years. The lack in youngest ages is probably due to Brazilian improvement of Brazilian human development index. Brazil had 90% of pneumonia mortality decrease between 1980-2010, falling from 147.0 to 16.1 deaths per year per 100,000 children <5 yoa.(30) A Brazilian study found a significant PHiD-CV impact in pneumonia mortality decrease only for in groups of extreme childhood poverty and mothers with no primary education.(30) Our data are limited because the design of our study does not provides such sub-analysis, A systematic review described a significant ~30% risk reduction in pneumonia mortality in all adults based on pooled data from 5 observational studies.(34) Our data describes the largest mortality reduction for the oldest group (>80 yoa). A similar result was described in a Japanese population based study, the highest reduction was for olders than 90 yoa.(36) The direct and indirect mortality effect is also consistent with previous studies.(14,33,38,39)

Our data analysis resulted in a latter season peak of incidence for those older than 19 yoa, reflecting a common knowledge: young children are the main reservoir and transmitters of *Streptococcus pneumoniae*.(40) Observing seasonality behavior for all three studied end points, it is noticed a temporal correlation between pneumonia hospitalization incidence increase and death rate increase, linked to decrease in the LOS.

Although there is cumulative evidence about protection of pneumococcal conjugate vaccines against contained pneumococcal serotypes, vaccine serotypes serosubstitution can occur. Some studies support the lack in cross protection for serotype 19A by PHiD-CV.(29,41) Nasopharyngeal carriage, in a six years cross-sectional PHiD-CV study in children described serotype replacement for non-vaccine serotype in the vaccinated group.(42) Brazil has already some published data about serosubstitution.(41,43,44) Brandileone et al report an implementation in IPD five years after PHiD-CV, the more isolated serotypes were 3, 6C, and 19A. There is described herd effect in immunocompetent elderly for community acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease due to vaccine serotypes.(29,45)

Our study has limitations mostly related to its ecological design. First, possible pneumonia misdiagnosis at admission and the absence of etiologic diagnosis, although these limitations do not support changes comparing pre versus post-vaccination period. Second, there were no clinical condition, treatment or outcome available. Third, the main public action implemented in Brazil during the study period against pneumonia was the PHiD-CV vaccine implementation, HiB vaccination was implemented in 2002 and influenza seasonal vaccination was already offer to some risk groups. Secular trend and seasonality could also be a bias, but our results include 16 years of analysis and differences after PHiD-CV introduction are sustained even adjusting for both and a control group of all non-respiratory causes were used as confounder in the multivariate analysis. Finally, data was collected in a public database platform subject to government data upload, it keeps in constant actualization, data can be not precise, though. Moreover, due the adjusted analysis of an extremely large database for 16 years, we believe that our study provides strong evidence of PHiD-CV impact, despite the limitations described above.

CONCLUSIONS

This study demonstrates consistent and sustained direct and indirect effect for all studied population with a significant reduction of 21.2% in incidence in all-cause pneumonia hospitalization throughout 7 years of follow-up. It provides an important evidence about the huge impact of pneumococcal conjugate vaccine in public health and can help to guide future decisions. Since serotype substitution is a concern, a continuous monitoring and follow-up and, consequently, updates in public health policy may be necessary. Furthermore, Brazil was the first country to change

Pneumococcus 10 vaccine schedule from 3+1 to 2+1 and there is no published study evaluating the impact of this change until now. This is not supposed to affect the incidence of pneumonia hospitalization. However, further studies are necessary to confirm this finding.

Bibliography:

1. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 May;20:45–51.
2. Tricarico S, McNeil HC, Cleary DW, Head MG, Lim V, Yap IKS, et al. Pneumococcal conjugate vaccine implementation in middle-income countries. *Pneumonia* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Dec 9];9(1). Available from: <http://pneumonia.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41479-017-0030-5>
3. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017 Nov;17(11):1133–61.
4. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children — a changing spectrum of disease. *Pediatric Radiology*. 2017 Oct;47(11):1392–8.
5. Zar HJ, Andronikou S, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *BMJ*. 2017 Jul 26;j2739.
6. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012 Jan;67(1):71–9.
7. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008 May;86(5):408–16.
8. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *The Lancet Global Health*. 2018 Jul;6(7):e744–57.
9. Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET): Epidemiológicas e Morbidade [Internet]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>
10. World Health Organization, UNICEF. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025: the integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). [Internet]. Geneva; New York: World Health Organization; United Nations Children's Fund; 2013 [cited 2018 Nov 27]. Available from: <http://www.defeatdd.org/sites/default/files/node-images/gappd-full-report.pdf>
11. Weekly epidemiological record. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012 [Internet]. World Health Organization; 2012 [cited 2019 Feb 4]. Available from: <https://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf?ua=1>

12. Brazilian Ministry of Health. Immunization Coverage in Brazil [Internet]. database on the Internet; [cited 2018 Dec 9]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?pni/cnv/cpniuf.def>
13. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*. 2014 Jul;32(35):4495–9.
14. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-Neto OL, et al. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. Hill PC, editor. *PLOS ONE*. 2017 Sep 7;12(9):e0184204.
15. de Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. Borrow R, editor. *PLOS ONE*. 2016 Dec 12;11(12):e0166736.
16. Sinopse do censo demográfico : 2010 / IBGE [Internet]. The Brazilian Institute of Geography and Statistics - IBGE; 2011 [cited 2018 Aug 8]. Available from: https://ww2.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm
17. Número de beneficiários com cobertura de planos de saúde [Coverage number of habitants with health insurance] [Internet]. Agência Nacional de Saúde Suplementar [National Health Agency]; 2018 [cited 2018 Aug 15]. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_br.def
18. Keele L, Kelly NJ. Dynamic Models for Dynamic Theories: The Ins and Outs of Lagged Dependent Variables. *Political Analysis*. 2006;14(02):186–205.
19. Zeileis A. dynlm: Dynamic Linear Regression [Internet]. 2016. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=dynlm>
20. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available online at <https://www.R-project.org/>.
21. Hortal M, Estevan M, Meny M, Iraola I, Laurani H. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on the Incidence of Pneumonia in Hospitalized Children after Five Years of Its Introduction in Uruguay. Beall B, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jun 6;9(6):e98567.
22. Izu A, Solomon F, Nzenze SA, Mudau A, Zell E, O'Brien KL, et al. Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006–2014. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017 Sep 1;95(9):618–28.
23. Jayasinghe S, Menzies R, Chiu C, Toms C, Blyth CC, Krause V, et al. Long-term Impact of a “3 + 0” Schedule for 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease in Australia, 2002–2014. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Jan 15;64(2):175–83.

24. Nair H, Watts AT, Williams LJ, Omer SB, Simpson CR, Willocks LJ, et al. Pneumonia hospitalisations in Scotland following the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in young children. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Dec [cited 2018 Sep 2];16(1). Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1693-x>
25. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al. Impact of Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Finnish Children – A Population-Based Study. Beall B, editor. *PLOS ONE*. 2015 Mar 17;10(3):e0120290.
26. Becker-Dreps S, Blette B, Briceño R, Alemán J, Hudgens MG, Moreno G, et al. Changes in the incidence of pneumonia, bacterial meningitis, and infant mortality 5 years following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in a “3+0” schedule. Borrow R, editor. *PLOS ONE*. 2017 Aug 16;12(8):e0183348.
27. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. Hospitalizations for Pneumonia after a Decade of Pneumococcal Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jul 11;369(2):155–63.
28. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Oct;35(43):5776–85.
29. Richter L, Schmid D, Kanitz EE, Zwazl I, Pöllabauer E, Jasinska J, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. Melo-Cristino J, editor. *PLOS ONE*. 2019 Jan 10;14(1):e0210081.
30. Schuck-Paim C, Taylor RJ, Alonso WJ, Weinberger DM, Simonsen L. Effect of pneumococcal conjugate vaccine introduction on childhood pneumonia mortality in Brazil: a retrospective observational study. *The Lancet Global Health*. 2019 Feb;7(2):e249–56.
31. Ewald H, Briel M, Vuichard D, Kreutle V, Zhydkov A, Gloy V. The Clinical Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Deutsches Aerzteblatt Online* [Internet]. 2016 Mar 4 [cited 2019 May 26]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0139>
32. Palmu A, Rinta-Kokko H, Nuorti J, Nohynek H, Jokinen J. A pneumococcal conjugate vaccination programme reduced clinically suspected invasive disease in unvaccinated children. *Acta Paediatrica*. 2018 Sep;107(9):1610–5.
33. Kislaya I, Rodrigues AP, Sousa-Uva M, Gómez V, Gonçalves P, Froes F, et al. Indirect effect of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines on pneumococcal pneumonia hospitalizations in elderly. Goldstein E, editor. *PLOS ONE*. 2019 Jan 16;14(1):e0209428.
34. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of 13-pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2018 Oct 12 [cited 2018 Dec 9]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy872/5127380>
35. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2017 May;35(22):2882–91.

36. Jung S, Lee H, Nishiura H. The impact of pneumococcal vaccination on pneumonia mortality among the elderly in Japan: a difference-in-difference study. *PeerJ*. 2018 Dec 12;6:e6085.
37. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Mckeever TM, Trotter CL, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2015 Jun;45(6):1632–41.
38. Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, Toscano CM, Alencar GP, Alvarez A, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV-10) in Children in Chile: A Nested Case-Control Study Using Nationwide Pneumonia Morbidity and Mortality Surveillance Data. Melo-Cristino J, editor. *PLOS ONE*. 2016 Apr 8;11(4):e0153141.
39. Suarez V, Michel F, Toscano CM, Bierrenbach AL, Gonzales M, Alencar AP, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: Time series analyses. *Vaccine*. 2016 Sep;34(39):4738–43.
40. Bogaert D, de Groot R, Hermans P. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004 Mar;4(3):144–54.
41. Brandileone M-CC, Almeida SCG, Minamisava R, Andrade A-L. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018 May;36(19):2559–66.
42. Sigurdsson S, Erlendsdóttir H, Quirk SJ, Kristjánsson J, Hauksson K, Andrésdóttir BDI, et al. Pneumococcal vaccination: Direct and herd effect on carriage of vaccine types and antibiotic resistance in Icelandic children. *Vaccine*. 2017 Sep;35(39):5242–8.
43. Brandileone M-C de C, Zanella RC, Almeida SCG, Brandao AP, Ribeiro AF, Carvalhanas T-RMP, et al. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in São Paulo, Brazil. *Vaccine*. 2016 Nov;34(46):5604–11.
44. Neves FPG, Cardoso NT, Snyder RE, Marlow MA, Cardoso CAA, Teixeira LM, et al. Pneumococcal carriage among children after four years of routine 10-valent pneumococcal conjugate vaccine use in Brazil: The emergence of multidrug resistant serotype 6C. *Vaccine*. 2017 May;35(21):2794–800.
45. van Werkhoven CH, Huijts SM. Vaccines to Prevent Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia. *Clinics in Chest Medicine*. 2018 Dec;39(4):733–52.

14.7. Supplementary appendix

Table A. PNM hospitalization incidence per 100,000 inhabitants per year, 2002-2017

Age group	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
TOTAL	496.6	501.1	499.1	456.8	461.5	458.8	433.7	502.7	473.5	456.2	425.4	433.1	408.9	389.7	371.2	375.2
<1 years	4561.1	5068.8	4817.0	4406.9	4494.0	4567.0	4328.5	4906.4	4411.1	4315.7	4082.7	4179.0	3908.6	3798.3	3409.1	3367.0
1 - 4 year	1795.8	1835.7	1702.7	1613.1	1658.5	1706.1	1572.4	1732.3	1677.9	1524.2	1413.9	1400.3	1343.0	1276.7	1219.0	1259.5
5 - 9 year	409.2	381.9	364.9	361.9	380.0	359.3	341.4	393.6	359.2	317.7	296.7	309.7	285.9	257.9	239.9	248.3
10 - 14 year	199.0	176.3	165.5	145.4	157.8	149.8	138.5	183.6	155.2	139.6	124.5	124.8	109.0	91.9	87.3	88.8
15 - 19 year	157.9	149.4	153.3	123.6	121.3	117.6	102.8	135.1	116.6	107.0	102.3	102.4	90.6	76.0	70.2	68.5
20 - 29 year	156.2	144.3	150.4	130.4	127.1	123.4	114.5	153.7	126.2	117.3	107.6	108.7	96.6	80.2	76.9	71.1
30 - 39 year	175.6	169.0	170.9	155.9	151.7	143.7	139.2	172.6	156.1	142.8	134.2	135.0	123.9	104.8	101.4	91.3
40 - 49 year	218.8	216.3	223.0	207.4	206.1	195.4	190.6	229.6	211.9	199.1	191.0	190.1	171.1	153.7	153.4	136.0
50 - 59 year	347.7	334.8	353.7	315.0	312.7	306.8	304.3	358.0	341.2	335.2	315.7	317.1	290.7	272.3	278.0	251.3
60 - 69 year	603.5	614.6	698.7	613.5	603.1	589.4	582.4	664.0	657.0	655.9	604.0	620.7	575.7	562.4	561.6	555.4
70 - 79 year	1174.3	1243.4	1450.0	1309.8	1336.5	1366.0	1328.3	1539.6	1562.4	1645.6	1488.9	1538.6	1492.9	1488.3	1386.9	1442.2
≥80 years	2394.2	2608.5	3134.6	2953.2	3039.9	3199.7	3096.7	3622.4	3841.2	4136.2	3839.7	4052.0	4064.6	4183.3	3882.5	4207.5

Table B. Non-respiratory hospitalization incidence per 100,000 inhabitants per year, 2002-2017

Age group	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
TOTAL	6185.2	6208.0	6162.6	6203.3	6138.8	6101.9	5834.1	5965.8	6165.6	6139.5	6100.1	6171.7	6290.0	6282.2	6164.3	6171.0
<1 years	13871.0	13801.1	13829.2	14513.0	14254.3	13660.0	13303.7	13892.1	14776.7	14960.7	15598.3	16448.4	17503.7	18571.5	19487.2	20284.9
1 - 4 year	3870.8	3890.0	3758.9	3827.9	3908.8	3554.8	3586.7	3485.2	3858.4	3456.7	3491.3	3432.9	3540.6	3290.1	3579.3	3454.9
5 - 9 year	2012.1	2047.8	2039.1	2118.6	2146.2	2083.5	2032.0	1997.8	2109.1	2038.7	1963.1	1989.8	2024.6	1957.3	2016.4	2007.6
10 - 14 year	1766.5	1749.2	1696.7	1782.4	1842.0	1881.4	1835.6	1886.5	1955.8	1932.8	1846.6	1844.0	1832.7	1796.8	1767.1	1747.2
15 - 19 year	5845.4	5793.5	5846.0	5998.3	5821.0	5752.6	5363.0	5476.4	5501.1	5602.1	5637.7	5825.8	5906.0	5832.6	5426.7	5260.6
20 - 29 year	7986.5	7879.0	7851.0	7772.1	7571.3	7534.2	7194.7	7344.4	7441.1	7350.1	7219.1	7210.0	7367.9	7444.2	7181.0	7236.8
30 - 39 year	6058.6	6080.5	6042.0	5988.8	5919.5	5919.1	5680.9	5765.6	5948.3	5955.0	5948.9	5966.8	6061.7	6037.4	5873.5	5927.5
40 - 49 year	5570.7	5626.2	5514.5	5511.8	5431.6	5430.8	5149.2	5219.4	5379.1	5333.3	5269.7	5260.9	5305.5	5179.1	4996.9	4934.8
50 - 59 year	7187.6	7213.1	7023.2	7018.2	6928.1	6906.8	6550.0	6668.0	6839.2	6794.7	6659.0	6673.1	6719.1	6613.5	6422.7	6326.7
60 - 69 year	10798.3	10868.6	10684.7	10600.4	10328.8	10254.9	9660.2	9863.6	10026.2	9976.7	9812.0	9820.9	9815.6	9766.3	9571.8	9446.6
70 - 79 year	16089.5	16332.0	16082.7	15979.9	15922.9	15772.1	14574.0	15059.6	15497.9	15221.2	14794.4	14907.0	14958.7	14769.4	14229.2	13998.5
≥80 years	21163.6	22019.1	21951.0	22035.9	22019.2	22018.6	20378.5	21162.9	21986.1	21849.3	21341.5	21515.8	21299.9	21183.0	20557.9	20062.5

Table C. Pneumonia death rate per 1,000 inhabitants per year, 2002-2017

Age group	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
TOTAL	0.127	0.145	0.161	0.156	0.168	0.185	0.189	0.236	0.258	0.279	0.286	0.314	0.313	0.328	0.346	0.337
<1 years	0.399	0.538	0.493	0.411	0.380	0.372	0.344	0.370	0.325	0.345	0.342	0.361	0.341	0.312	0.305	0.276
1 - 4 year	0.043	0.045	0.042	0.036	0.040	0.036	0.037	0.042	0.041	0.042	0.041	0.045	0.041	0.035	0.050	0.042
5 - 9 year	0.009	0.009	0.009	0.008	0.010	0.009	0.010	0.012	0.012	0.011	0.011	0.012	0.010	0.008	0.012	0.010
10 - 14 year	0.006	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.010	0.012	0.014	0.011	0.011	0.011	0.011	0.009	0.011	0.009
15 - 19 year	0.012	0.012	0.012	0.012	0.014	0.013	0.012	0.018	0.018	0.019	0.018	0.019	0.018	0.020	0.017	0.017
20 - 29 year	0.020	0.020	0.023	0.020	0.022	0.021	0.021	0.031	0.028	0.027	0.027	0.029	0.027	0.027	0.027	0.027
30 - 39 year	0.045	0.046	0.046	0.041	0.046	0.046	0.046	0.061	0.055	0.059	0.057	0.059	0.050	0.050	0.054	0.045
40 - 49 year	0.079	0.083	0.092	0.087	0.094	0.094	0.094	0.120	0.115	0.118	0.120	0.123	0.113	0.103	0.118	0.094
50 - 59 year	0.151	0.175	0.184	0.166	0.179	0.195	0.202	0.257	0.258	0.268	0.267	0.278	0.264	0.255	0.281	0.234
60 - 69 year	0.385	0.447	0.483	0.461	0.476	0.497	0.523	0.607	0.659	0.677	0.666	0.721	0.675	0.690	0.731	0.668
70 - 79 year	1.128	1.259	1.419	1.379	1.483	1.626	1.601	1.929	2.126	2.220	2.200	2.337	2.286	2.317	2.337	2.216
≥80 years	3.620	4.183	4.932	4.860	5.123	5.794	5.648	6.907	7.739	8.324	8.364	9.022	9.016	9.581	9.489	9.546

Table D. Non-respiratory death rate per 1,000 inhabitants per year, 2002-2017

Age group	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
TOTAL	1.704	1.770	1.861	1.888	1.912	1.969	1.797	1.948	2.068	2.090	2.116	2.202	2.253	2.375	2.431	2.384
<1 years	7.112	7.018	7.131	7.273	6.849	6.694	5.804	6.359	6.508	6.694	6.816	7.139	7.203	7.623	7.705	7.766
1 - 4 year	0.256	0.253	0.247	0.233	0.223	0.215	0.188	0.201	0.200	0.191	0.187	0.192	0.189	0.185	0.195	0.198
5 - 9 year	0.110	0.110	0.108	0.114	0.109	0.110	0.091	0.096	0.094	0.092	0.085	0.086	0.086	0.084	0.087	0.087
10 - 14 year	0.122	0.121	0.125	0.123	0.121	0.128	0.106	0.121	0.121	0.108	0.107	0.100	0.097	0.100	0.101	0.094
15 - 19 year	0.247	0.258	0.275	0.277	0.272	0.279	0.251	0.275	0.263	0.248	0.252	0.264	0.260	0.261	0.267	0.242
20 - 29 year	0.434	0.427	0.440	0.445	0.437	0.441	0.406	0.442	0.449	0.407	0.404	0.403	0.410	0.409	0.411	0.387
30 - 39 year	0.788	0.797	0.815	0.814	0.786	0.794	0.700	0.747	0.766	0.715	0.721	0.714	0.707	0.715	0.704	0.665
40 - 49 year	1.552	1.622	1.667	1.657	1.628	1.640	1.477	1.557	1.578	1.530	1.502	1.513	1.471	1.499	1.484	1.376
50 - 59 year	3.209	3.262	3.416	3.384	3.386	3.467	3.082	3.322	3.394	3.299	3.227	3.269	3.226	3.299	3.300	3.119
60 - 69 year	6.651	6.799	7.133	7.057	6.993	7.097	6.374	6.651	6.933	6.845	6.717	6.788	6.746	7.028	7.113	6.822
70 - 79 year	13.328	13.888	14.529	14.502	14.697	14.859	13.302	14.088	14.779	14.565	14.367	14.650	14.703	15.206	15.200	14.543
≥80 years	25.019	26.974	28.263	28.847	29.812	30.245	27.400	29.178	31.319	32.447	32.209	33.094	33.683	35.015	35.048	33.931

Table E. Length of stay average for Pneumonia hospitalizations, 2002-2017

Age group	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
TOTAL	5.38	5.50	5.47	5.41	5.44	5.46	5.45	5.39	5.46	5.59	5.74	5.91	6.07	6.17	6.37	6.26
<1 year	5.72	5.96	5.99	5.77	5.88	5.82	5.53	5.42	5.43	5.54	5.59	5.69	5.78	5.79	5.91	5.87
1 - 4 year	4.98	4.95	4.93	4.79	4.83	4.75	4.67	4.57	4.52	4.53	4.55	4.60	4.72	4.73	4.96	4.95
5 - 9 year	4.71	4.75	4.76	4.66	4.62	4.55	4.52	4.43	4.39	4.38	4.47	4.59	4.65	4.74	5.00	4.99
10 - 14 year	4.75	4.76	4.69	4.74	4.68	4.67	4.69	4.60	4.61	4.69	4.74	4.88	5.01	5.28	5.48	5.46
15 - 19 year	4.76	4.66	4.41	4.54	4.45	4.50	4.59	4.47	4.46	4.60	4.85	4.93	5.10	5.38	5.65	5.65
20 - 29 year	4.71	4.90	4.67	4.75	4.79	4.81	4.82	4.67	4.80	4.91	5.03	5.23	5.40	5.68	5.88	5.97
30 - 39 year	5.29	5.50	5.43	5.34	5.30	5.46	5.50	5.35	5.33	5.52	5.66	5.83	5.87	6.15	6.35	6.26
40 - 49 year	5.82	6.19	5.80	5.97	5.87	6.08	6.05	5.96	6.01	6.18	6.32	6.44	6.58	6.79	6.82	6.79
50 - 59 year	5.92	6.20	6.04	6.13	6.08	6.25	6.26	6.28	6.41	6.59	6.63	6.93	7.10	7.17	7.25	7.18
60 - 69 year	6.09	6.26	6.13	6.13	6.18	6.28	6.39	6.37	6.53	6.58	6.82	6.97	7.14	7.18	7.37	7.08
70 - 79 year	6.25	6.36	6.25	6.25	6.32	6.32	6.46	6.47	6.50	6.48	6.73	6.95	7.09	7.03	7.24	7.00
≥80 years	6.47	6.43	6.30	6.32	6.28	6.47	6.45	6.47	6.55	6.51	6.76	6.93	7.03	7.00	7.03	6.83

Table F. Length of stay average for non-respiratory hospitalizations, 2002-2017

Age group	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
TOTAL	6.43	6.31	6.23	6.04	5.91	5.95	5.89	5.88	5.81	5.83	5.82	5.78	5.66	5.60	5.53	5.40
<1 year	7.59	7.77	7.94	8.02	8.09	8.48	8.24	8.57	8.67	8.87	8.87	9.02	8.92	9.08	8.93	8.79
1 - 4 year	4.12	4.04	4.02	3.88	3.79	3.84	3.71	3.74	3.63	3.72	3.71	3.80	3.74	3.89	3.87	3.92
5 - 9 year	4.13	4.04	3.99	3.87	3.72	3.72	3.64	3.61	3.56	3.62	3.62	3.65	3.64	3.68	3.62	3.61
10 - 14 year	4.54	4.44	4.46	4.24	4.05	4.01	4.00	3.97	4.00	4.02	4.00	3.99	3.94	4.01	3.97	3.95
15 - 19 year	3.50	3.51	3.42	3.27	3.22	3.25	3.28	3.30	3.34	3.40	3.45	3.46	3.44	3.40	3.44	3.43
20 - 29 year	4.27	4.22	4.13	4.01	3.91	3.93	3.92	3.92	3.90	3.92	3.94	3.93	3.85	3.76	3.74	3.68
30 - 39 year	7.13	6.88	6.65	6.45	6.16	6.10	5.95	5.85	5.73	5.68	5.61	5.49	5.24	5.05	4.92	4.72
40 - 49 year	9.75	9.39	9.21	8.86	8.58	8.47	8.27	8.12	7.82	7.71	7.54	7.29	6.94	6.72	6.50	6.27
50 - 59 year	9.42	9.15	9.05	8.71	8.48	8.46	8.37	8.26	8.02	7.90	7.78	7.59	7.39	7.23	7.04	6.76
60 - 69 year	8.78	8.36	8.29	7.95	7.78	7.75	7.70	7.62	7.45	7.35	7.24	7.15	7.01	6.97	6.83	6.63
70 - 79 year	7.62	7.60	7.56	7.30	7.21	7.24	7.24	7.20	7.09	7.04	7.06	7.02	6.96	6.96	6.89	6.69
≥80 years	7.55	7.22	7.18	6.94	6.98	7.06	6.92	6.97	6.95	7.00	7.06	7.08	7.16	7.14	7.09	6.89

Table G. Variation on the mean absolute incidence rate of hospitalizations in post versus pre vaccine introduction (Correspond to Fig. 1 of article)

Age (years)	Mean	95% CI
<1	-56.11	(-25.57, -86.65)
1 – 4	-25.15	(-16.61, -33.69)
5 – 9	-6.79	(-5.18, -8.40)
10 – 14	-4.05	(-3.32, -4.78)
15 – 19	-3.37	(-2.83, -3.91)
20 – 29	-3.2	(-2.67, -3.72)
30 – 39	-2.94	(-2.38, -3.50)
40 – 49	-2.82	(-2.11, -3.52)
50 – 59	-2.21	(-1.06, -3.35)
60 – 69	-1.54	(0.53, -3.61)
70 – 79	13.91	(18.73, 9.10)
>80	85.21	(97.39, 73.02)

Table H. Absolut difference on mean LOS (95% CI) after vs before vaccination
(Correspond to Fig. 2 of the article)

Age (years)	Mean	95% IC	
<1	-0.05	(0.02	-0.13)
01 – 04	-0.12	(-0.06	-0.18)
05 - 09	0.02	(0.09	-0.04)
10 - 14	0.32	(0.4	0.24)
15 - 19	0.52	(0.62	0.43)
20 - 29	0.58	(0.67	0.49)
30 - 39	0.48	(0.56	0.41)
40 - 49	0.51	(0.58	0.45)
50 - 59	0.74	(0.81	0.66)
60 - 69	0.71	(0.78	0.64)
70 - 79	0.53	(0.59	0.47)
>80	0.42	(0.47	0.37)

Table I. Absolut difference on mean of death rate (95% CI) before and after vaccination for all ages

Age (years)	Mean	(95% CI)	
<1	-0.007	(-0.009	-0.005)
1 - 4	0.0002	(<0.001	0.0003)
5 - 9	<0.001	(<0.001	0.0001)
10 - 14	0.0002	(0.0001	0.0002)
15 - 19	0.0004	(0.0003	0.0005)
20 - 29	0.0004	(0.0003	0.0005)
30 - 39	0.001	(0.0004	0.0007)
40 - 49	0.002	(0.001	0.002)
50 - 59	0.006	(0.005	0.007)
60 - 69	0.016	(0.014	0.018)
70 - 79	0.063	(0.057	0.069)
>80	0.307	(0.280	0.333)

Table J. Multivariate time-series analysis of Pneumonia hospitalization incidence:

Table J1. Under one year of age				Table J2. One to four years of age			
	Estimate	St error	p value		Estimate	St error	p value
Fev	-6.21074	8.597329	0.471028	Fev	5.343785	2.513309	0.034914
Mar	73.53881	9.037901	7.81E-14	Mar	41.16296	2.699894	9.28E-34
Abr	117.1527	10.78853	2.99E-21	Abr	44.772	3.853605	2.10E-23
Mai	113.8404	13.44039	1.05E-14	Mai	39.20464	4.187961	4.32E-17
Jun	74.05041	14.67675	1.14E-06	Jun	28.98121	4.111667	4.19E-11
Jul	69.28172	14.36275	3.09E-06	Jul	25.23848	3.781612	3.29E-10
Ago	23.43708	13.62172	0.087128	Ago	16.04294	3.313045	2.84E-06
Set	38.03298	11.90407	0.001664	Set	23.56506	2.843402	3.17E-14
Out	39.13381	9.546053	6.37E-05	Out	18.66132	2.574078	1.36E-11
Nov	26.81819	8.686507	0.002355	Nov	14.45742	2.494748	3.19E-08
Dez	4.804125	8.5623	0.575474	Dez	8.891292	2.391358	0.000271
Trend	-1.18862	0.902356	0.189511	Trend	-0.12072	0.261408	0.644798
Vac	84.02761	28.10659	0.003203	Vac	7.868499	4.830862	0.105186
Cont	0.074828	0.034628	0.032084	Cont	0.075025	0.027958	0.007997
L1	1.024848	0.069015	1.23E-32	L1	0.935695	0.071138	8.57E-28
L2	-0.39183	0.06909	5.89E-08	L2	-0.2989	0.069668	2.97E-05
Trend*Vac	-9.57311	2.984983	0.001599	Trend*Vac	-1.24898	0.461108	0.007439

Table J3. Five to nine years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	1.829835	0.724892	0.012499
Mar	8.627706	0.78771	1.62E-21
Abr	7.863324	0.936274	1.62E-14
Mai	9.36064	0.817719	6.44E-23
Jun	8.021464	0.849776	2.64E-17
Jul	5.761179	0.796862	1.52E-11
Ago	5.027468	0.733677	1.24E-10
Set	7.825316	0.68941	1.21E-22
Out	5.376972	0.739527	1.20E-11
Nov	4.491721	0.699102	1.25E-09
Dez	3.218297	0.669137	3.29E-06
Trend	-0.07209	0.07095	0.310991
Vac	1.876934	1.349476	0.166064
Cont	0.060917	0.018429	0.001154
L1	0.834376	0.072542	4.50E-23
L2	-0.18121	0.071177	0.011775
Trend*Vac	-0.29036	0.130545	0.027434

Table J4. Ten to 14 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	0.589495	0.383698	0.12629
Mar	2.275383	0.424559	2.65E-07
Abr	1.097179	0.447755	0.015271
Mai	1.886413	0.415019	1.03E-05
Jun	1.319642	0.400223	0.001186
Jul	1.389766	0.383359	0.00038
Ago	1.15678	0.381482	0.002803
Set	2.275991	0.374117	7.40E-09
Out	0.919626	0.388382	0.019003
Nov	1.175068	0.373515	0.001951
Dez	0.597072	0.369356	0.107815
Trend	-0.15262	0.052297	0.00399
Vac	-0.31532	0.905396	0.728065
Cont	0.039804	0.01358	0.003838
L1	1.114027	0.068117	7.12E-37
L2	-0.41533	0.068102	6.85E-09
Trend*Vac	0.013545	0.091776	0.882845

Table J5. 15 to 19 years of age				Table J6. Twenty to 29 years of age			
	Estimate	St error	p value		Estimate	St error	p value
Fev	0.036383	0.309072	0.906429	Fev	-0.2624	0.306265	0.392756
Mar	1.23415	0.313252	0.000118	Mar	0.536796	0.317752	0.092963
Abr	0.746743	0.327742	0.02393	Abr	0.023507	0.322363	0.941954
Mai	0.82192	0.32831	0.01323	Mai	0.450671	0.330135	0.174001
Jun	0.749423	0.321586	0.020946	Jun	0.465494	0.319596	0.147076
Jul	0.854664	0.322417	0.00878	Jul	0.647782	0.322676	0.046259
Ago	0.271472	0.321893	0.400197	Ago	0.280044	0.32343	0.387775
Set	0.65061	0.315807	0.04089	Set	0.125024	0.318422	0.695075
Out	0.457059	0.310883	0.143335	Out	0.017206	0.31332	0.956271
Nov	0.071668	0.308962	0.816841	Nov	-0.16712	0.306825	0.586675
Dez	0.348623	0.309936	0.262231	Dez	0.103611	0.304777	0.734304
Trend	-0.08446	0.041284	0.042285	Trend	0.012677	0.03997	0.751504
Vac	0.505776	0.62478	0.419331	Vac	1.829419	0.66687	0.006727
Cont	0.00571	0.003399	0.094738	Cont	0.009182	0.003347	0.006726
L1	1.035293	0.071518	1.42E-31	L1	1.031845	0.069895	2.18E-32
L2	-0.32943	0.071001	6.88E-06	L2	-0.3644	0.069341	4.34E-07
Trend*Vac	-0.06723	0.056781	0.238013	Trend*Vac	-0.22618	0.064795	0.000612

Table J7. Thirty to 39 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	-0.43225	0.284537	0.130567
Mar	0.498321	0.301585	0.10029
Abr	-0.08489	0.31248	0.7862
Mai	0.519446	0.319481	0.1058
Jun	0.26265	0.312762	0.4022
Jul	1.008603	0.314868	0.001619
Ago	0.117734	0.334886	0.725596
Set	-0.05892	0.319987	0.854131
Out	-0.08763	0.312759	0.779673
Nov	-0.51336	0.29926	0.088068
Dez	-0.31233	0.285678	0.2758
Trend	-0.00509	0.032435	0.87552
Vac	1.845766	0.618973	0.00328
Cont	0.012011	0.003898	0.002403
L1	0.98585	0.070313	2.83E-30
L2	-0.32817	0.068776	3.88E-06
Trend*Vac	-0.23759	0.059757	0.000103

Table J8. Forty to 49 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	-0.4161	0.353766	0.241143
Mar	0.649237	0.373328	0.083815
Abr	0.488621	0.385474	0.206659
Mai	0.873354	0.402093	0.031223
Jun	1.199927	0.39175	0.002544
Jul	1.425191	0.412706	0.000697
Ago	0.404325	0.442001	0.361598
Set	0.331419	0.421069	0.432313
Out	0.009006	0.414273	0.982681
Nov	-0.73986	0.395495	0.063081
Dez	-0.3377	0.371865	0.365079
Trend	0.073401	0.041774	0.080678
Vac	2.407308	0.80877	0.003336
Cont	0.016575	0.005183	0.001646
L1	0.931893	0.07046	5.31E-28
L2	-0.3001	0.068865	2.25E-05
Trend*Vac	-0.30913	0.076564	8.12E-05

Table J9. Fifty to 59 years of age				Table J10. Sixty to 69 years of age			
	Estimate	St error	p value		Estimate	St error	p value
Fev	-0.88672	0.579825	0.128032	Fev	-1.33472	0.954187	0.163672
Mar	0.993597	0.614144	0.107526	Mar	2.74225	1.006519	0.007105
Abr	0.992494	0.640677	0.123188	Abr	2.877463	1.062457	0.007446
Mai	1.844795	0.673975	0.006848	Mai	4.429529	1.091197	7.46E-05
Jun	2.294208	0.668933	0.000757	Jun	4.603215	1.107173	5.06E-05
Jul	3.0917	0.710162	2.29E-05	Jul	6.748594	1.158201	2.72E-08
Ago	0.633299	0.780097	0.418017	Ago	1.624723	1.300953	0.213409
Set	0.428509	0.723756	0.554586	Set	0.487965	1.200772	0.684971
Out	-0.1826	0.706756	0.796436	Out	0.379054	1.159409	0.744113
Nov	-1.31459	0.666481	0.050164	Nov	-2.3965	1.095461	0.030043
Dez	-1.13594	0.625384	0.071051	Dez	-1.45617	1.038477	0.162652
Trend	0.195982	0.070158	0.005807	Trend	0.627979	0.130885	3.46E-06
Vac	3.564476	1.270645	0.005607	Vac	6.063094	2.045823	0.003471
Cont	0.02618	0.006667	0.000124	Cont	0.038277	0.007348	5.38E-07
L1	0.862545	0.070808	5.19E-25	L1	0.844983	0.069038	3.54E-25
L2	-0.22721	0.069112	0.001225	L2	-0.19798	0.068308	0.004239
Trend*Vac	-0.43796	0.117332	0.000257	Trend*Vac	-0.81275	0.194737	4.75E-05

Table J11. Seventy to 79 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	-3.77405	2.258248	0.096495
Mar	4.860936	2.313752	0.037108
Abr	7.595481	2.380511	0.001687
Mai	10.52628	2.419999	2.33E-05
Jun	13.2289	2.485615	3.17E-07
Jul	16.30793	2.670399	6.57E-09
Ago	2.692409	2.980735	0.367646
Set	0.717654	2.816762	0.799198
Out	0.290891	2.688453	0.913963
Nov	-7.08673	2.499606	0.00513
Dez	-3.30989	2.407164	0.170915
Trend	2.27951	0.325033	5.11E-11
Vac	18.75106	5.405652	0.000661
Cont	0.065724	0.010785	7.01E-09
L1	0.75906	0.068661	8.33E-22
L2	-0.13191	0.067645	0.052801
Trend*Vac	-2.20302	0.505733	2.27E-05

Table J12. Eighty years and older

	Estimate	St error	p value
Fev	-8.56877	5.164581	0.09891
Mar	11.40338	5.152643	0.028206
Abr	16.09833	5.421839	0.003413
Mai	25.69524	5.405976	4.21E-06
Jun	30.46242	5.715502	3.05E-07
Jul	29.14001	6.256177	6.37E-06
Ago	-2.5072	6.881919	0.716068
Set	-6.39823	6.398554	0.31874
Out	-4.99219	6.071473	0.41208
Nov	-20.4229	5.591902	0.000345
Dez	-13.916	5.332126	0.009857
Trend	5.912094	0.806925	8.76E-12
Vac	17.11314	11.93172	0.153315
Cont	0.139942	0.017192	7.67E-14
L1	0.758166	0.064568	9.32E-24
L2	-0.14925	0.064121	0.0211
Trend*Vac	-2.21534	1.08941	0.043536

Table K. Multivariate time-series analysis of Pneumonia death rate:

Table K1. Under one year of age				Table K2. One to four years of age			
	Estimate	St error	p value		Estimate	St error	p value
Fev	-0.00354	0.001575	0.025868	Fev	7.87E-05	0.000243	0.746687
Mar	0.000506	0.001612	0.754111	Mar	0.000271	0.000243	0.265863
Abr	0.003149	0.001583	0.048202	Abr	0.00071	0.000242	0.00376
Mai	0.008031	0.001606	1.39E-06	Mai	0.000855	0.000243	0.000553
Jun	0.00573	0.001693	0.000883	Jun	0.001089	0.000245	1.63E-05
Jul	0.00448	0.00171	0.009589	Jul	0.00075	0.00025	0.003066
Ago	0.002353	0.001679	0.162754	Ago	0.000536	0.000246	0.030678
Set	0.000755	0.00163	0.643638	Set	0.000505	0.000242	0.038575
Out	0.000263	0.001627	0.871993	Out	0.000682	0.000243	0.005495
Nov	0.003007	0.00161	0.063454	Nov	0.000216	0.000242	0.374672
Dez	0.001474	0.001607	0.360063	Dez	0.00041	0.000242	0.091307
Trend	-0.00061	0.000219	0.005902	Trend	6.34E-05	3.20E-05	0.048911
Vac	0.005217	0.003665	0.156449	Vac	0.00076	0.000517	0.143632
Cont	0.02976	0.009212	0.001478	Cont	0.119592	0.029111	6.13E-05
L1	0.442143	0.065954	2.72E-10	L1	0.251026	0.069838	0.000423
Trend*Vac	-0.00043	0.000381	0.265737	Trend*Vac	-6.37E-05	4.92E-05	0.196861

Table K3. Five to nine years of age				Table K4. Ten to 14 years of age			
	Estimate	St error	p value		Estimate	St error	p value
Fev	-0.00018	0.000113	0.104226	Fev	-0.00014	8.77E-05	0.122869
Mar	-0.00013	0.000111	0.23017	Mar	9.20E-05	8.81E-05	0.297468
Abr	-1.34E-05	0.000111	0.904124	Abr	6.54E-05	8.82E-05	0.459422
Mai	7.51E-05	0.000111	0.50108	Mai	0.000124	8.79E-05	0.159053
Jun	0.000164	0.000113	0.148428	Jun	0.000176	8.85E-05	0.047899
Jul	4.82E-05	0.000113	0.67132	Jul	0.000111	8.90E-05	0.213547
Ago	0.000171	0.000112	0.129276	Ago	0.000241	8.85E-05	0.007187
Set	8.54E-05	0.000114	0.453621	Set	0.000186	9.05E-05	0.040907
Out	2.53E-05	0.000114	0.824535	Out	5.43E-05	9.01E-05	0.547551
Nov	-4.93E-05	0.000113	0.66232	Nov	-1.61E-05	8.82E-05	0.855034
Dez	-0.00011	0.000112	0.348958	Dez	-4.16E-05	8.80E-05	0.636586
Trend	3.93E-05	1.31E-05	0.003014	Trend	6.20E-05	1.03E-05	1.11E-08
Vac	0.000481	0.00023	0.03839	Vac	0.000589	0.000182	0.001446
Cont	0.002956	0.025423	0.907568	Cont	0.028212	0.015987	0.079362
L1	0.025329	0.076482	0.740904	L1	0.091673	0.074863	0.222403
Trend*Vac	-5.79E-05	2.13E-05	0.007301	Trend*Vac	-7.48E-05	1.73E-05	2.54E-05

Table K5. 15 to 19 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	5.20E-06	0.00012	0.965471
Mar	-3.68E-05	0.000119	0.758092
Abr	9.26E-06	0.00012	0.938401
Mai	0.000226	0.00012	0.060775
Jun	0.000163	0.000121	0.180302
Jul	0.000435	0.00012	0.00038
Ago	0.000356	0.000124	0.004574
Set	0.000273	0.000123	0.02751
Out	0.000166	0.000122	0.176474
Nov	-0.00014	0.00012	0.257001
Dez	2.31E-05	0.000122	0.849517
Trend	6.07E-05	1.34E-05	1.04E-05
Vac	0.000961	0.000248	0.000149
Cont	0.009643	0.01359	0.478943
L1	-0.02485	0.075604	0.742771
Trend*Vac	-8.28E-05	2.27E-05	0.000352

Table K6. Twenty to 29 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	-0.00016	0.000118	0.181419
Mar	4.37E-05	0.000117	0.710367
Abr	-0.00011	0.000118	0.343787
Mai	3.92E-05	0.000117	0.738951
Jun	0.00011	0.000119	0.353631
Jul	0.000208	0.000118	0.080701
Ago	0.000172	0.000121	0.156936
Set	5.31E-05	0.000121	0.661567
Out	2.22E-05	0.000119	0.852936
Nov	-0.00015	0.000119	0.213818
Dez	-4.72E-05	0.000119	0.691868
Trend	5.36E-05	1.36E-05	0.000111
Vac	0.000656	0.000242	0.007488
Cont	0.03901	0.011012	0.000509
L1	0.418841	0.064857	1.02E-09
Trend*Vac	-6.11E-05	2.26E-05	0.007499

Table K7. Thrity to 39 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	-0.00016	0.000212	0.446344
Mar	-0.00017	0.00021	0.408683
Abr	-0.00019	0.000211	0.358192
Mai	0.000353	0.000211	0.096667
Jun	0.000131	0.000213	0.537964
Jul	0.000525	0.000212	0.014098
Ago	0.000283	0.000217	0.194003
Set	0.00011	0.000217	0.612568
Out	0.000139	0.000215	0.51706
Nov	-0.00016	0.000214	0.460535
Dez	-4.97E-05	0.000214	0.816907
Trend	9.78E-05	2.52E-05	0.000151
Vac	0.001983	0.000474	4.58E-05
Cont	0.022264	0.01247	0.075941
L1	0.417797	0.068284	6.07E-09
Trend*Vac	-0.00019	4.33E-05	2.36E-05

Table K8. Fourty to 49 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	-0.00024	0.000316	0.441834
Mar	-5.90E-05	0.000313	0.85044
Abr	5.69E-05	0.000313	0.856054
Mai	0.000194	0.000314	0.538139
Jun	0.000367	0.000317	0.247722
Jul	0.000688	0.000323	0.034447
Ago	0.000142	0.000333	0.669431
Set	0.000237	0.000327	0.468703
Out	0.000152	0.000324	0.640015
Nov	-0.00011	0.000321	0.735911
Dez	-0.00032	0.000318	0.308539
Trend	0.000233	4.07E-05	4.42E-08
Vac	0.003175	0.000748	3.56E-05
Cont	0.047674	0.009484	1.23E-06
L1	0.485789	0.060531	1.44E-13
Trend*Vac	-0.00031	7.01E-05	2.11E-05

Table K9. Fifty to 59 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	0.00024	0.000577	0.678413
Mar	-0.00044	0.000573	0.447019
Abr	9.48E-05	0.000573	0.868776
Mai	0.001033	0.000578	0.075609
Jun	0.001227	0.000582	0.03634
Jul	0.001388	0.00061	0.023948
Ago	0.000876	0.000628	0.164602
Set	-4.53E-05	0.000618	0.941627
Out	-0.00014	0.000595	0.819021
Nov	-0.00076	0.000583	0.192089
Dez	-0.00036	0.000574	0.535929
Trend	0.000437	8.23E-05	3.30E-07
Vac	0.005682	0.001385	6.28E-05
Cont	0.049952	0.008586	2.80E-08
L1	0.572267	0.056035	1.76E-19
Trend*Vac	-0.00052	0.000128	6.63E-05

Table K10. Sixty to 69 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	-0.001	0.001294	0.442738
Mar	0.000935	0.001296	0.471749
Abr	0.001131	0.001286	0.380347
Mai	0.003303	0.001298	0.011805
Jun	0.004539	0.001322	0.000747
Jul	0.005887	0.001421	5.34E-05
Ago	0.004191	0.001505	0.005965
Set	0.000841	0.00147	0.567969
Out	0.000858	0.00137	0.531956
Nov	0.000222	0.001329	0.867362
Dez	-0.00103	0.001301	0.43141
Trend	0.001521	0.000197	9.07E-13
Vac	0.016344	0.003016	1.97E-07
Cont	0.056871	0.009848	3.47E-08
L1	0.411226	0.061581	3.14E-10
Trend*Vac	-0.00156	0.000275	6.35E-08

Table K11. Seventy to 79 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	-0.0009	0.003057	0.768472
Mar	0.002898	0.003032	0.340482
Abr	0.003362	0.00303	0.268706
Mai	0.007649	0.003048	0.013017
Jun	0.009869	0.003131	0.001908
Jul	0.014887	0.003425	2.35E-05
Ago	0.003605	0.003782	0.341845
Set	-0.00514	0.003598	0.154852
Out	-0.00061	0.003281	0.852358
Nov	-0.00672	0.003173	0.035724
Dez	-0.00303	0.003045	0.321861
Trend	0.004511	0.000572	3.33E-13
Vac	0.051648	0.007822	4.70E-10
Cont	0.101924	0.010724	1.63E-17
L1	0.45784	0.052852	3.08E-15
Trend*Vac	-0.00477	0.000711	2.63E-10

Table K12. Eighty years and older

	Estimate	St error	p value
Fev	0.008188	0.011902	0.492404
Mar	0.01624	0.011815	0.171055
Abr	0.022511	0.011882	0.059818
Mai	0.031753	0.011892	0.008298
Jun	0.053344	0.012336	2.57E-05
Jul	0.045541	0.014273	0.001684
Ago	-0.00465	0.015643	0.766554
Set	-0.02365	0.014494	0.104506
Out	-0.00591	0.013478	0.661424
Nov	-0.03332	0.012756	0.009781
Dez	-0.02048	0.011959	0.088524
Trend	0.011769	0.002326	1.06E-06
Vac	0.088381	0.026391	0.000995
Cont	0.177783	0.019989	7.40E-16
L1	0.500726	0.052051	7.81E-18
Trend*Vac	-0.00857	0.002347	0.000345

Table L. Multivariate time-series analysis of Pneumonia LOS:

Table L1. Under one year of age				Table L2. One to four years of age			
	Estimate	St error	p value		Estimate	St error	p value
Fev	-0.02298	0.056777	0.68613	Fev	-0.10336	0.032435	0.001702
Mar	-0.34481	0.056904	8.08E-09	Mar	-0.395	0.032367	3.25E-25
Abr	-0.3815	0.057582	4.07E-10	Abr	-0.42326	0.032324	8.61E-28
Mai	-0.18308	0.059799	0.002548	Mai	-0.32559	0.032837	1.09E-18
Jun	-0.08471	0.060923	0.166151	Jun	-0.22706	0.033055	1.07E-10
Jul	0.072322	0.060498	0.233524	Jul	-0.06215	0.032972	0.061102
Ago	0.270182	0.058827	8.30E-06	Ago	0.023285	0.032319	0.472192
Set	0.216968	0.057107	0.0002	Set	-0.00289	0.032426	0.929113
Out	0.164551	0.056884	0.004301	Out	-0.0145	0.032583	0.656754
Nov	0.049779	0.056917	0.382986	Nov	0.001612	0.032365	0.960327
Dez	0.055698	0.056951	0.329414	Dez	-0.07852	0.032457	0.016577
Trend	-0.08802	0.009177	8.68E-18	Trend	-0.03206	0.005591	4.20E-08
Vac	-1.3216	0.136919	5.85E-18	Vac	-0.93895	0.088197	9.55E-21
Cont	0.215838	0.05361	8.42E-05	Cont	0.441033	0.075604	2.55E-08
Trend*Vac	0.149244	0.012696	6.41E-24	Trend*Vac	0.092638	0.00939	1.49E-18

Table L3. Five to nine years of age				Table L4. Ten to 14 years of age			
	Estimate	St error	p value		Estimate	St error	p value
Fev	-0.15625	0.041008	0.000192	Fev	0.024048	0.070824	0.734602
Mar	-0.44425	0.040832	2.07E-21	Mar	-0.33482	0.070662	4.42E-06
Abr	-0.48983	0.0408	1.21E-24	Abr	-0.41935	0.070678	1.54E-08
Mai	-0.48187	0.041212	9.70E-24	Mai	-0.35284	0.070876	1.52E-06
Jun	-0.3874	0.041175	2.75E-17	Jun	-0.31569	0.070772	1.45E-05
Jul	-0.24331	0.041543	2.27E-08	Jul	-0.17286	0.071011	0.015923
Ago	-0.1936	0.040828	4.36E-06	Ago	-0.10688	0.070956	0.133772
Set	-0.20728	0.040859	9.87E-07	Set	-0.12931	0.070972	0.070164
Out	-0.12335	0.041103	0.003083	Out	-0.15246	0.070811	0.032677
Nov	-0.13976	0.040887	0.000783	Nov	-0.03677	0.070889	0.604632
Dez	-0.11755	0.04091	0.004562	Dez	-0.0095	0.071061	0.893773
Trend	-0.01195	0.00859	0.165841	Trend	0.013075	0.012684	0.304033
Vac	-1.22516	0.098309	5.82E-26	Vac	-1.40079	0.15466	2.51E-16
Cont	0.462231	0.100577	8.20E-06	Cont	0.393942	0.130436	0.002902
Trend*Vac	0.118669	0.010725	6.12E-22	Trend*Vac	0.141018	0.015972	1.04E-15

Table L5. 15 to 19 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	-0.06445	0.094441	0.495892
Mar	-0.16321	0.094475	0.085831
Abr	-0.24992	0.094723	0.009076
Mai	-0.29211	0.094481	0.002314
Jun	-0.31434	0.094613	0.001086
Jul	-0.2141	0.094734	0.025049
Ago	-0.1783	0.094568	0.061021
Set	-0.16445	0.094739	0.084339
Out	-0.16612	0.094676	0.081072
Nov	-0.09362	0.094702	0.32422
Dez	-0.116	0.09496	0.223522
Trend	-0.00504	0.011175	0.652791
Vac	-1.79206	0.191151	3.40E-17
Cont	0.754313	0.193972	0.000143
Trend*Vac	0.190601	0.018337	4.91E-20

Table L6. Twenty to 29 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	0.046186	0.072254	0.523513
Mar	-0.06354	0.072221	0.38019
Abr	-0.14527	0.072287	0.045991
Mai	-0.1778	0.072212	0.014775
Jun	-0.19359	0.072239	0.008065
Jul	-0.15265	0.072243	0.036015
Ago	-0.08975	0.072344	0.21638
Set	-0.0548	0.072301	0.449474
Out	-0.03491	0.072355	0.630022
Nov	0.056745	0.072411	0.4343
Dez	-0.0082	0.073198	0.910943
Trend	0.026673	0.011685	0.023646
Vac	-1.81658	0.148746	3.07E-25
Cont	0.560832	0.184229	0.002691
Trend*Vac	0.190242	0.013383	4.91E-31

Table L7. Thirty to 39 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	0.078285	0.072963	0.284768
Mar	0.005236	0.071594	0.941787
Abr	-0.18133	0.072145	0.012856
Mai	-0.15832	0.072266	0.029779
Jun	-0.22759	0.071936	0.001835
Jul	-0.23003	0.071707	0.001589
Ago	-0.14824	0.071798	0.040424
Set	-0.02096	0.072431	0.772585
Out	-0.023	0.072166	0.75034
Nov	0.065385	0.072085	0.365618
Dez	0.026438	0.071997	0.713904
Trend	0.051226	0.022796	0.02587
Vac	-1.28186	0.14723	2.22E-15
Cont	0.30147	0.123534	0.015663
Trend*Vac	0.14025	0.013282	1.68E-20

Table L8. Forty to 49 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	0.074398	0.084269	0.378514
Mar	-0.0198	0.082042	0.809614
Abr	-0.18914	0.082936	0.023776
Mai	-0.16788	0.082708	0.043888
Jun	-0.15801	0.082529	0.057174
Jul	-0.2298	0.082498	0.005931
Ago	-0.05154	0.083526	0.537972
Set	-0.09572	0.084573	0.259248
Out	-0.01219	0.08438	0.885275
Nov	0.03181	0.084432	0.706812
Dez	0.073833	0.082	0.369137
Trend	0.032778	0.023995	0.173667
Vac	-0.84065	0.168586	1.47E-06
Cont	0.09641	0.097153	0.322389
Trend*Vac	0.106168	0.015234	6.15E-11

Table L9. Fifty to 59 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	0.022903	0.076821	0.76595
Mar	-0.12699	0.07499	0.092131
Abr	-0.20068	0.075857	0.008895
Mai	-0.23371	0.075488	0.002283
Jun	-0.21982	0.075335	0.003983
Jul	-0.25508	0.075217	0.000859
Ago	-0.15187	0.076058	0.047388
Set	-0.09919	0.076894	0.198754
Out	-0.00154	0.076325	0.983898
Nov	0.14558	0.076464	0.058557
Dez	0.076985	0.075088	0.30665
Trend	0.080701	0.017059	4.57E-06
Vac	-0.54494	0.15447	0.000534
Cont	0.219162	0.092149	0.018462
Trend*Vac	0.078426	0.014042	8.73E-08

Table L10. Sixty to 69 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	0.188899	0.07667	0.014709
Mar	-0.04113	0.075735	0.587767
Abr	-0.24127	0.075815	0.001727
Mai	-0.20636	0.075767	0.007108
Jun	-0.22474	0.075809	0.003451
Jul	-0.20883	0.075804	0.006489
Ago	-0.01071	0.075879	0.887948
Set	-0.03057	0.076022	0.688129
Out	-0.01022	0.075928	0.893115
Nov	0.099296	0.076187	0.194167
Dez	0.072955	0.076011	0.338474
Trend	0.104052	0.016114	1.00E-09
Vac	-0.24049	0.153958	0.120072
Cont	0.394523	0.094423	4.62E-05
Trend*Vac	0.042863	0.014391	0.003306

Table L11. Seventy to 79 years of age

	Estimate	St error	p value
Fev	0.119805	0.061485	0.052942
Mar	-0.04974	0.061216	0.417571
Abr	-0.18828	0.061221	0.002438
Mai	-0.18287	0.06191	0.003567
Jun	-0.21063	0.061726	0.000799
Jul	-0.22665	0.061742	0.00032
Ago	-0.09861	0.061512	0.110709
Set	-0.05672	0.061481	0.357462
Out	0.039029	0.061769	0.5283
Nov	0.055358	0.061441	0.368817
Dez	0.025741	0.062108	0.679047
Trend	0.073889	0.008967	3.82E-14
Vac	-0.46474	0.123696	0.000234
Cont	0.65923	0.093586	4.05E-11
Trend*Vac	0.056792	0.011417	1.55E-06

Table L12. Eighty years and older

	Estimate	St error	p value
Fev	0.101468	0.058974	0.087089
Mar	-0.00415	0.058944	0.944015
Abr	-0.05975	0.058878	0.311586
Mai	-0.1061	0.059561	0.076589
Jun	-0.18676	0.059491	0.001987
Jul	-0.07552	0.059406	0.20534
Ago	-0.04259	0.059449	0.4747
Set	-0.00519	0.059808	0.930916
Out	-0.00904	0.060177	0.880808
Nov	0.120753	0.059676	0.044536
Dez	0.041939	0.059998	0.485468
Trend	0.05451	0.007682	3.02E-11
Vac	-0.05928	0.119783	0.621279
Cont	0.685881	0.077082	6.77E-16
Trend*Vac	0.007475	0.011603	0.52025

14.8. Comprovante do aceite do Artigo Científico para revisão

03/06/2019

Author Area

[Master Md.Fernanda Hammes Varela \(Author\) Queue Summary Reviewer Area](#)

Manuscripts Under Review (check status)

The manuscript below has entered the review process. Click on the links below the manuscript metadata to perform actions.

BLT/2019/238428**Seven years of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Brazil: Direct and Indirect impact**

Fernanda Hammes Varela , Eduardo Costa , Allan Youiti Kimura , Marcus Jones , Leonardo A. Pinto , Marcelo Scotta , and RENATO STEIN 

Status: Assigned and following editorial process**Date Received:** 2 Jun 2019**Article Type:** Research**Corresponding Author:** Fernanda Hammes Varela**Article Category:** Child health; Epidemiology; Mortality; Respiratory tract diseases; Vaccines**Supplemental Files:** 1

[\[Withdraw Paper\]](#), [\[PDF version of your paper\]](#), [\[HTML References\]](#), [\[Download Supplemental Files\]](#)

Bulletin of the World Health Organization [Journal Site](#) [Contact Us](#)
[Terms of Use](#) [Privacy Statement](#)

© 2019 [Bulletin of the World Health Organization](#)



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br