DANISE SENNA OLIVEIRA

Distribuição de meningite pneumocócica no Brasil e distribuição e análise espacial de meningite pneumocócica no Estado de São Paulo, no período pré (2005 a 2009) e pós-vacinação infantil (2011 a 2013)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Prof^a. Dra. Ana Marli Christovam Sartori

Coorientador: Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti Neto

SÃO PAULO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Danise Senna

Distribuição de meningite pneumocócica no Brasil e distribuição e análise espacial de meningite pneumocócica no Estado de São Paulo, no período pré (2005 a 2009) e pós-vacinação infantil (2011 a 2013) / Danise Senna Oliveira. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Ana Marli Christovam Sartori.

Coorientador: Francisco Chiaravalloti Neto.

Descritores: 1.*Streptococcus pneumoniae* 2.Meningite pneumocócica 3.Vacinas pneumocócicas 4.Análise espacial 5.Avaliação do impacto na saúde 6.São Paulo 7.Brasil

USP/FM/DBD-040/17

DEDICATÓRIA

À minha amada filha, Helena, que ilumina minha vida.

Ao meu esposo, Daniel, que torna minha vida mais feliz e doce com todo seu amor e, que de forma especial e carinhosa, me dá força e coragem em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Ana Marli Sartori por me guiar nesta jornada, pelos ensinamentos e pela atenção, paciência e carinho.

Ao Prof. Dr. Francisco Chiaravalloti Neto por me oferecer todos os instrumentos necessários para trilhar o caminho até então desconhecido da análise espacial em saúde.

À Profa. Dra. Marta Heloísa Lopes por todas as oportunidades e pela confiança depositada em todos os momentos.

Ao pesquisador Thiago Santos Mota pela ajuda com a modelagem que tornou possível a análise espacial dos dados deste trabalho.

À colega Dra. Karina Takesaki Miyaji pela ajuda com as referências bibliográficas e pelo convívio prazeroso e atenção de sempre.

À Miriam Regina Souza pela ajuda com o banco de dados e por me incentivar a dominá-lo.

À Fundação SEADE pela atenção e apoio operacional ao reagrupar as variáveis do IPRS em microrregiões do estado de São Paulo em tempo recorde.

Aos colegas do Serviço de Infectologia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas – Dra. Adrienne Sassi de Oliveira e Dr. Cezar Pinheiro – pela paciência e tolerância frente as minhas ausências durante o desenvolvimento deste trabalho.

À minha mãe, irmã e amada avó Lídia (*in memoriam*), por todo amor e apoio a mim dedicados durante toda a minha vida.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	1
2. Justificativa.....	8
3. Objetivos.....	9
4. Métodos.....	10
4.1. Tipo de Estudo.....	10
4.2. Definições.....	10
4.2.1. Taxa de incidência de MP.....	10
4.2.2. Taxa de letalidade.....	10
4.2.3. Cobertura vacinal.....	10
4.3. Fontes de dados.....	11
4.3.1. Casos.....	11
4.3.2. Cobertura vacinal.....	11
4.3.3. Variáveis socioeconômicas.....	11
4.4. Análise de dados.....	16
4.4.1. Análise descritiva.....	16
4.4.2. Elaboração dos mapas temáticos e análise espacial.....	17
4.5. Questões éticas.....	22
5. Resultados.....	23
5.1. Brasil.....	23
5.2. Estado de São Paulo.....	34
6. Discussão.....	45
7. Conclusão.....	55
8. Anexos.....	57
9. Referências.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DP	Doença Pneumocócica
DPI	Doença Pneumocócica Invasiva
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INLA	<i>Integrated Nested Laplace Approximation</i> (Aproximação de Laplace Aninhada Integrada)
IPRS	Índice Paulista de Responsabilidade Social
MP	Meningite pneumocócica
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
RR	Risco Relativo
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SIG	Sistema de Informação Geográfica
SIH	Sistema de Informação de Hospitalizações
SINAN	Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
UF	Unidade da Federação
VPC	Vacinas Pneumocócicas Conjugadas
VPC10	Vacina Pneumocócica 10-Valente Conjugada

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos de meningite pneumocócica registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), por ano de ocorrência e faixa etária. Brasil, 2005 a 2013.....	23
Tabela 2 - Taxas de Incidência (por 100.000 hab) de meningite pneumocócica, por ano de ocorrência e faixa etária. Brasil, 2005 a 2013.....	24
Tabela 3 - Distribuição (%) dos casos de meningite pneumocócica em menores de um ano, por faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2005 a 2013.....	26
Tabela 4 - Taxas de incidência anuais médias de meningite pneumocócica no Brasil, em indivíduos menores de cinco anos e com cinco anos ou mais, nos períodos pré-vacinação (2005-2009), no ano de transição (2010) e no pós-vacinação (2011- 2013)	29
Tabela 5 - Vacinas pneumocócicas: número de doses aplicadas em todas as faixas etárias por Unidade da Federação. Brasil, 2005 a 2009	31
Tabela 6 - Coberturas da terceira dose da vacina pneumocócica 10-valente em crianças <12meses, por ano e UF. Brasil, 2010 a 2013	32
Tabela 7 - Taxas de Incidência de meningite pneumocócica (por 100.000 hab), por ano de ocorrência e faixa etária, no estado de São Paulo, 2005 a 2013.....	34

Tabela 8 - Distribuição (%) dos casos de meningite pneumocócica em menores de um ano, por faixa etária e ano de ocorrência. Estado de São Paulo, 2005 a 2013.....	36
Tabela 9 - Taxas (%) de Letalidade por meningite pneumocócica, por faixa etária e ano de ocorrência Estado de São Paulo, 2005 a 2013.....	37
Tabela 10 - Modelo Bayesiano Besag-York-Mollié (Poisson inflado de zeros) para taxa de incidência de meningite pneumocócica em menores de cinco anos e relação com as covariáveis riqueza, longevidade, escolaridade e cobertura vacinal, nos períodos de 2005 a 2009 e de 2011 a 2012, por microrregião do estado de São Paulo.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxa de Incidência (por 100.000 hab) de meningite pneumocócica, conforme faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2005 a 2013.....	25
Figura 2 - Taxa de Letalidade (%) por meningite pneumocócica, por faixa etária, para o período de 2005 a 2009 e anual de 2010 a 2013, no Brasil....	27
Figura 3 - Distribuição mensal da taxa de incidência de meningite pneumocócica por grandes regiões do Brasil, média de 2005 a 2013.....	28
Figura 4 - Distribuição da taxa de incidência de meningite pneumocócica em menores de cinco anos, nos períodos pré (2005-2009) (4) e pós (2011 a 2013) (4) introdução da vacina pneumocócica na rotina do PNI, IDH Municipal por UF, em 2010 (4) e cobertura da vacina pneumocócica conjugada 10-valente por UF, (2011 a 2012) (4).....	33
Figura 5 - Taxas de Incidência de Meningite Pneumocócica (por 100.000 hab), em indivíduos menores e maiores de 5 anos de idade, por ano de ocorrência. Estado de São Paulo, 2005 a 2013.....	35
Figura 6 - Distribuição da taxa de incidência de meningite pneumocócica em menores de cinco anos (por 100.000 hab), nos períodos pré (2005 a 2009) (A) e pós (2011 a 2013) (B) introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na rotina do PNI e distribuição da cobertura (%) da terceira dose da vacina no período de 2011 a 2012 (C), por municípios do estado de São Paulo.....	39

Figura 7 - Distribuição do Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS) 2010 (A) e das variáveis socioeconômicas que o constituem – riqueza (B), longevidade (C) e escolaridade (D), em quintis, por municípios do estado de São Paulo, 2010.....40

Figura 8 - Distribuição da taxa de incidência de meningite pneumocócica em menores de cinco anos (por 100.000 hab), pré (A) e pós (B) introdução da vacina pneumocócica na rotina do PNI, da cobertura (%) da terceira dose da vacina pneumocócica 10-valente no período de 2011 a 2012 (C), distribuição das variáveis socioeconômicas riqueza (D), longevidade (E) e escolaridade (F) em quintis, por microrregiões do estado de São Paulo, 2010.....41

Figura 9 - Aglomerados espaciais das médias anuais das taxas de incidências de meningite pneumocócica em menores de cinco anos (por 100.000 hab), por municípios do estado de São Paulo, nos períodos de pré-vacinação (2005-2009) (A) e pós-vacinação (2011-2013) (B).....43

RESUMO

Oliveira DS. Distribuição de meningite pneumocócica no Brasil e distribuição e análise espacial de meningite pneumocócica no Estado de São Paulo, no período pré (2005 a 2009) e pós-vacinação infantil (2011 a 2013) [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10) foi introduzida no calendário de imunização infantil do Programa Nacional de Imunizações em 2010. Este estudo analisou as taxas de incidência de Meningite Pneumocócica (MP) no Brasil, por faixa etária e unidade da federação (UF); a distribuição espacial das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos no Brasil, por UF, no período pré (2005-2009) e pós-vacinação (2011-2013); e associações com variáveis socioeconômicas e cobertura vacinal. Foram analisadas a distribuição espacial das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos, por município do estado de São Paulo (SP), no período pré e pós-vacinação, e a existência de aglomerados espaciais e espaço-temporais. Através de estatística espacial, foram analisadas associações das taxas de incidência de MP, por microrregiões do estado, com variáveis socioeconômicas e cobertura vacinal. **MÉTODOS:** Estudo ecológico de base populacional, que utilizou dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Cobertura vacinal e o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) foram utilizados na análise do Brasil. Na análise de SP, as unidades ecológicas foram municípios e microrregiões, e a variável socioeconômica foi o Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS) da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Foram

construídos mapas temáticos para as taxas de incidência de MP em menores de cinco anos, nos períodos pré e pós vacinação, cobertura vacinal e IDH, por UF. Também foram construídos mapas temáticos das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos, por microrregião de SP, nos períodos pré e pós-vacinação, cobertura vacinal e IPRS, utilizando o software QGis 2.6.1. Para SP, foi utilizada a técnica de varredura (software SatScan 9.2) para analisar aglomerados. O modelo Gaussiano latente Bayesiano com modelos inflados de zeros de Poisson, através da aproximação de Laplace aninhada e integrada (INLA), foi utilizado na análise espacial para avaliar associações entre taxa de incidência de MP, cobertura vacinal e variáveis socioeconômicas.

RESULTADOS: De 2005 a 2013, foram notificados 10.769 casos de MP. Crianças menores de cinco anos foram as mais acometidas. No período pós-vacinação (2011–2013), a taxa de incidência de MP diminuiu nos menores de cinco anos, especialmente nos menores de um ano (de 10,42/100.000, em 2005, para 4,13/100.000, em 2013). No Brasil, maiores taxas de incidência de MP ocorreram nos estados com maior IDH. Em SP ocorreu o mesmo, sendo encontrados, no período pré-vacinação, dois aglomerados de municípios – um de baixo risco para MP, no noroeste do estado (RR, 0,45, $p=0,00025$), e outro de alto risco no sudeste, englobando a capital do estado, (RR, 1,62, $p=0,0000051$). No período pós-vacinação, apenas um aglomerado de maior risco se manteve na mesma região (RR, 1,97, $p=0,057$). Na análise Bayesiana, riqueza foi identificada como fator de risco para MP (RR, 1,026, IC: 1,002–1,052) no período pré-vacinação. Cobertura vacinal, longevidade e escolaridade não foram significativas.

CONCLUSÕES: Maior IDH e maior riqueza foram fatores de risco para MP, sugerindo necessidade de maior

investimento na capacidade diagnóstica de MP nas áreas estudadas, avanços na qualificação da vigilância e notificação da doença.

DESCRITORES: *Streptococcus pneumoniae*; meningite pneumocócica; vacinas pneumocócicas; análise espacial; avaliação do impacto na saúde; São Paulo; Brasil

ABSTRACT

Oliveira DS. Pneumococcal Meningitis Distribution in Brazil and Pneumococcal Meningitis Distribution and Spatial Analysis in the State of São Paulo, Pre- (2005 - 2009) and Post- (2011 - 2013) childhood vaccination [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: The 10-Valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) was introduced into the childhood immunization schedule of the Brazilian *National Immunization Program* in 2010. This study analyzed Pneumococcal Meningitis (PM) incidence rates in Brazil, by age group and federation unit (FU), the spatial distribution of PM incidence rates in under-5 children in Brazil, by FU, in the pre (2005-2009) and post-vaccination (2011-2013) periods, and associations with socioeconomic variables and vaccination coverage. We conducted spatial analysis of PM incidence rates in under-5 children, by municipality in SP, in pre and post-vaccination periods, and evaluated the existence of spatial and spatial-temporal clusters. Spatial statistics was used to test associations of PM incidence rates with socioeconomic variables and vaccine coverage, by state micro regions. METHODS: This is a population-based ecological study using data from the *Sistema de Informação de Agravos de Notificação*. Vaccine coverage and the Human Development Index (HDI) were used in the Brazilian analysis. In SP analysis, the ecological units were municipalities and micro regions, and the socio-economic variable was the *Índice Paulista de Responsabilidade Social* (IPRS) of the *Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados*. Thematic maps were built for PM incidence rates in under-5 children, in the pre- and post-vaccination periods, vaccine

coverage and HDI, by FU. Thematic maps were also built for PM incidence rates in under-5 children by SP micro regions, in the pre- and post-vaccination periods, vaccination coverage and IPRS using QGIS 2.6.1 software. The scanning technique (SatScan 9.2 software) was used to analyze spatial and spatiotemporal clusters in SP. A Bayesian latent Gaussian model with zero-inflated Poisson model through the integrated nested Laplace approximation (INLA) was used in the spatial analysis to evaluate associations of PM incidence rates with vaccine coverage and socioeconomic variables. RESULTS: From 2005 to 2013, 10,769 PM cases were reported. Under-5 children were the most affected in the whole period. In the post-vaccination period (2011-2013), PM incidence rates decreased among under-5 children, especially among infants (from 10.42/100,000, in 2005, to 4.13/100,000, in 2013). Higher PM incidence rates occurred in states with higher HDI. The same occurred in SP, where two municipalities clusters were found in the pre-vaccination period – one of low risk for PM in the northwest of the state (OR, 0.45, $p=0.00025$), and another of high risk in the southeast, including the state capital (OR, 1.62, $p=0.0000051$). In the post-vaccination period, only one cluster of higher risk remained in the same area (RR, 1.97, $p=0.057$). In Bayesian analysis, wealth was identified as a risk factor for PM (RR, 1.026, CI: 1.002-1.052). Vaccination coverage, longevity and education were not important. CONCLUSIONS: A higher HDI as well as greater wealth were risk factors for PM. This result highlights the need to improve the diagnostic capacity of PM in studied areas, advancing in the surveillance quality and disease notification.

DESCRIPTORS: *Streptococcus pneumoniae*; Meningitis, Pneumococcal; pneumococcal vaccines; spatial analysis; health impact assessment; São Paulo; Brazil.

1. INTRODUÇÃO

Streptococcus pneumoniae, também conhecido como pneumococo, é uma bactéria gram-positiva frequentemente encontrada no trato respiratório superior de adultos e crianças saudáveis. Esta bactéria também pode causar uma gama de infecções – desde infecções não invasivas, como otites, sinusites e pneumonia sem bacteremia até infecções invasivas e potencialmente fatais, como meningite, pneumonia com bacteremia, e sepse. Infecções pneumocócicas podem ocorrer durante toda a vida, porém crianças menores de cinco anos de idade (especialmente abaixo de dois anos de idade), adultos a partir dos 60 anos e pessoas de qualquer idade com doenças crônicas são os grupos que apresentam maior risco de doença pneumocócica grave.¹ Existem mais de noventa sorotipos de *S. pneumoniae*, e a prevalência dos sorotipos diferem de acordo com a idade, região e época da vigilância. Os mais de 90 sorotipos diferenciam-se também na virulência e apenas 20 a 30 deles tem capacidade de invasão.^{2,3}

S. pneumoniae é uma importante causa de morbidade e mortalidade entre crianças em todo mundo, particularmente em países em desenvolvimento. É estimado que 10,6 milhões de crianças menores de cinco anos ao redor do mundo apresentem alguma síndrome clínica por pneumococo todos os anos.⁴

Alguns fatores atuam como facilitadores da doença pneumocócica (DP), especialmente quando associados entre si e nas faixas etárias de maior risco, entre eles: aglomeração, desmame precoce, poluição ambiental, tabagismo, presença de comorbidades e baixo nível socioeconômico. Assim, as regiões

mundiais de maior incidência de DP são também aquelas com menor índice de desenvolvimento humano (IDH), como alguns países da Ásia e África Subsaariana, onde também ocorrem 95% das mortes.^{1,5,6}

A DP é comumente subdiagnosticada, sendo que na maioria dos países em desenvolvimento o diagnóstico é baseado em sintomas clínicos. DP invasiva (DPI) é diagnosticada por identificação do pneumococo em espécimes estéreis, como líquido ou sangue, por cultura ou reação de cadeia de polimerase (PCR).^{7,8} Porém o crescimento da bactéria em meio de cultura pode ser limitado, dependendo do local de infecção, dos equipamentos laboratoriais disponíveis, do treinamento dos recursos humanos para manipular as amostras e do uso prévio de antibióticos. Embora métodos mais sensíveis estejam disponíveis ou em desenvolvimento, como testes de antígenos urinários e testes moleculares, o custo e o treinamento necessário para a execução destas técnicas tornam seu uso regular limitado na prática clínica.⁵

Dada a sua importância epidemiológica e a dificuldade de diagnóstico etiológico definitivo, principalmente em áreas com recursos escassos, comumente empregam-se dados indiretos para estimar a incidência e mortalidade da DP.⁵

No Brasil, entre 2005 e 2013, foram notificados 158.055 casos de meningite. Destes, 7.821 causados pelo *S. pneumoniae* (5% de todos os casos notificados). A distribuição dos casos segundo faixa etária mostra maior incidência dos casos entre menores de cinco anos, especialmente menores de um ano. A Unidade da Federação com maior número de notificações de meningite pneumocócica (MP) foi São Paulo (SP), com 3.008 casos, entre 2005 e 2013.⁹ No que tange às outras síndromes clínicas pneumocócicas,

como pneumonia e sepse, existe grande dificuldade para a obtenção de informações, visto que não são agravos de notificação compulsória. Dados administrativos sobre as hospitalizações pagas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) estão disponíveis, através do Sistema de Informação de Hospitalizações (SIH/SUS).¹⁰

No Brasil, nas últimas décadas, vem se ampliando o interesse em utilizar bancos de dados originados de forma rotineira pelos serviços de saúde como ferramenta na elaboração de políticas de saúde e no planejamento de gestão de serviços de saúde. O grande volume de dados, a oportunidade da informação e o fácil acesso, foram as principais motivações para uso do Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) como fonte de informação.^{9,11}

O banco de dados do SINAN é baseado na Classificação Internacional de Doenças (10^a revisão, CID 10), cobrindo os setores público e privado de saúde, com abrangência nacional. Os dados são coletados através de um formulário de notificação individual preenchido por profissionais de saúde ou unidades especializadas em serviços de saúde quando o paciente tem suspeita de uma das condições clínicas incluídas na lista nacional de doenças de notificação compulsória. Todos os níveis de serviços de saúde, em ambos os setores público e privado, devem notificar os casos para o sistema de vigilância epidemiológica. Essas informações são registradas no banco SINAN e monitorados por municípios, estados e autoridades nacionais de saúde. A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (MS) processa e consolida os dados enviados continuamente pelos outros níveis. O banco SINAN sem identificação nominal é aberto e gratuito para uso público.^{9,11-13}

Nos últimos anos, sistemas de informação geográfica vêm ganhando espaço nos estudos epidemiológicos, identificando padrões espaciais para diversas situações, incluindo aquelas relacionadas com saúde e epidemiologia, mortes violentas, mortalidade infantil e mortalidade neonatal.¹⁴⁻¹⁶ Tecnicamente, a análise espacial pode ser feita através de análise por pontos, em se tratando de casos de um agravo, ou por áreas, no caso de bairros, cidades e estados ou suas regiões. Os cenários de saúde desenhados pelas técnicas de georreferenciamento agregam dados socioeconômicos, ambientais e estruturais da saúde ao componente geográfico (relação de vizinhança entre os lugares). Dessa forma, os dados de correlação espacial caracterizam cenários regionais, possibilitando o planejamento de estratégias de intervenção na mesma esfera geográfica.¹⁷

Dois estudos realizados no Brasil analisaram a distribuição das internações por pneumonia de todas as causas utilizando técnicas de georreferenciamento. O estudo conduzido no Vale do Paraíba, região do estado de SP constituída por 35 municípios, com cerca de 1.970.000 habitantes, localizada entre as serras da Mantiqueira e do Mar e entre as cidades de SP e Rio de Janeiro, demonstrou um padrão heterogêneo de distribuição espacial das internações por pneumonia em menores de um ano, identificando os municípios cujas ações são prioritárias. Outro estudo, conduzido no município de Goiânia, identificou aglomerados de casos de pneumonia de todas as causas em áreas consideradas de baixo nível socioeconômico, evidenciando uma associação direta entre a pobreza e os casos de pneumonia.^{16,18} Não há estudos no Brasil de análise de distribuição geográfica e utilização de estatística espacial para MP.

Salienta-se que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DP é uma prioridade em ações globais de prevenção. Vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) foram introduzidas na imunização infantil de rotina em 129 países e a cobertura global foi estimada em 37%.¹⁹ Apesar disto, 49% (66.6 milhões) das crianças no mundo ainda não foram imunizadas com VPC, pois seus países ainda não introduziram a vacina na rotina. A maioria dessas crianças (59%, 39,6 milhões) vivem em países em desenvolvimento com PIB per capita menor do que US\$ 1.000,00. Alguns países que introduziram a VPC não conseguem manter altas coberturas para todas as doses e assim 7% (9.7 milhões) de crianças no mundo não recebem a imunização completa, a maioria dessas crianças (77%, 7,5 milhões) também vivem nestes países em desenvolvimento.²⁰

O Brasil é um grande país composto por cinco regiões com clima e características socioeconômicas e demográficas diferentes. O país tem uma população de aproximadamente 200 milhões de pessoas, e três milhões de nascimentos por ano, com grande miscigenação étnica.^{21,22} Foi o primeiro país da América Latina a introduzir a VPC 10-valente (VPC10), na rotina do Programa Nacional de Imunizações (PNI), para todas as crianças menores de dois anos, em 2010.²³ A vacina contém polissacarídeos capsulares de dez sorotipos - 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, oito deles conjugados com a proteína D da superfície celular do *Haemophilus influenzae* não-tipável, o sorotipo 18C conjugado com o toxóide tetânico e o sorotipo 19F conjugado com toxóide diftérico. A vacinação foi implementada entre março e setembro de 2010, a recomendação do calendário vacinal incluía três doses, aos 2, 4 e 6 meses, seguidas por uma dose de reforço entre 12 e 15 meses de idade.²³ O calendário

do MS também definiu para crianças mais velhas duas doses iniciais e um reforço entre 12 e 15 meses de idade, para aquelas que iniciam a vacinação entre 7 e 11 meses de idade, e apenas uma dose para crianças que iniciam a imunização entre 12 e 23 meses de idade. Para crianças de alto risco, a vacina foi recomendada até cinco anos de idade. Em 2016 foi colocado em prática o esquema vacinal de 2+1 doses (aos 2 e 4 meses de idade e um reforço aos 12 meses de idade).²⁴

O estado de SP tem população estimada de 44.396.484 habitantes, em 2015, maior população do país, área de 248.222,362 km², 645 municípios, IDH municipal de 0,783 e rendimento nominal mensal domiciliar *per capita* da população residente de R\$ 1.482,00, em 2015, o maior do país. O estado é dividido, pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 15 mesorregiões, ou Regiões Administrativas, compostas por diversos municípios de uma mesma região geográfica com similaridades econômicas e sociais, e subdivididas em 63 microrregiões.²⁵

São Paulo, de maneira diferente do restante do país, preconizou três doses da VPC10, aos 3, 5 e 7 meses, no período de 2010 a 2014, seguidas por uma dose de reforço aos 15 meses. A partir de 2014, o estado seguiu o calendário do MS.²⁶ É importante lembrar que a VPC10 foi comercializada com base em estudos de imunogenicidade e não inferioridade em relação à VPC7, sem dados de eficácia.²⁷ Portanto é de grande importância analisar questões como efetividade, segurança e impacto da vacina no Brasil, primeiro grande país a introduzir a VPC10 no programa de imunização de crianças. Um estudo caso-controle realizado no Brasil mostrou que a VPC10 é efetiva na proteção contra DPI causada pelos sorotipos vacinais e alguns sorotipos relacionados a

estes (sorotipos não incluídos na vacina, mas do mesmo sorogrupo dos vacinais, como 6A, 6C, 6D, 7C, 9N, 18A, 18B, 19A e 23A). Tal estudo incluiu 316 casos (média de idade 13,2 meses, 2,6-53,1) e 1.219 controles (13,3 meses, 2,6-53,1) e demonstrou eficácia da vacina, corrigida para idade apropriada para vacinação, de 83,8% (IC 95%, 65,9-92,3) para os sorotipos vacinais, e 77,9% (41,0-91,7) para os sorotipos relacionados aos vacinais (6A, 19A).²⁸

Neste estudo nossa hipótese é de que a taxa de incidência de MP diminuiu após a implementação da vacinação infantil de rotina com a VPC10 e de que locais com menores condições socioeconômicas e menor cobertura vacinal apresentam maior taxa de incidência de doença. À semelhança de outros países, que adotaram VPC na vacinação de rotina, a avaliação da carga de doença pneumocócica, entre elas a MP, pré e pós-introdução da vacina é mandatória para avaliar o impacto deste programa de vacinação.^{27,29}

2. JUSTIFICATIVA

É de suma importância verificar a epidemiologia da MP no Brasil, no período anterior e posterior à introdução da VPC10 no calendário vacinal infantil do PNI, o que permitirá avaliar o impacto da estratégia de vacinação no país. As técnicas de geoprocessamento de dados em saúde permitem detectar áreas com maior frequência de notificações de MP; assim como, avaliar o impacto do programa de vacinação nas regiões analisadas. A análise espacial possibilita ainda a identificação de regiões onde a cobertura vacinal deve ser otimizada, além da necessidade de instituírem-se outras intervenções preventivas.

3. OBJETIVOS

1. Estimar as taxas de incidência de MP no Brasil, por faixa etária e Unidade da Federação (UF), no período pré (2005 a 2009) e pós (2011 a 2013) introdução da VPC10 no calendário de vacinação infantil do PNI (2010).
2. Analisar a distribuição espacial das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos no Brasil, por UF, no período pré e pós-vacinação, através das técnicas de geoprocessamento de dados. Assim como analisar possíveis associações das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos no Brasil com variáveis socioeconômicas e cobertura vacinal.
3. Analisar a distribuição espacial das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos por município do estado de SP, no período pré e pós-vacinação, através das técnicas de geoprocessamento de dados, e analisar possíveis aglomerados espaciais e espaço-temporais.
4. Analisar possíveis associações das taxas de incidência de MP, em menores de cinco anos, por microrregiões do estado de SP, no período pré e pós-vacinação, com variáveis socioeconômicas e cobertura vacinal, através de estatística espacial.

4. MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo:

Estudo ecológico, de base populacional, com base em dados secundários do SINAN para MP.

4.2 Definições:

4.2.1 Taxa de incidência de MP: número de casos confirmados de meningite por *S. pneumoniae*, em um determinado ano e local de residência, por 100.000 habitantes, em relação à população residente nesse mesmo local e ano.

4.2.2 Taxa de letalidade: número de óbitos por MP em um determinado ano e local de residência em relação ao número de casos da doença no mesmo local e ano. Foi considerada morte por todas as causas, sendo a causa básica a MP ou outra complicação. Para o cálculo da taxa de letalidade, os casos para os quais não havia informação a respeito da evolução (alta ou óbito) foram excluídos do denominador.

4.2.3 Cobertura vacinal: constituída pela cobertura vacinal administrativa, isto é, o número de doses de determinado imunobiológico (terceira dose da VPC10) aplicadas em menores de um ano, dividido pela população alvo estimada, em uma área e tempo considerados, e multiplicado por 100.³⁰

4.3 Fonte de dados:

4.3.1 Casos: os dados referentes aos casos de MP, ocorridos no período de 01/01/2005 a 31/12/2013, foram obtidos a partir dos registros do banco SINAN.⁹ O banco de meningites sem identificação nominal foi solicitado à Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde (SVS/MS) e filtrado para MP. Os arquivos foram gravados em 06/05/2010 (período de 2005 a 2009) e 10/05/2015 (2010 a 2013).

4.3.2 Cobertura vacinal: os dados referentes às coberturas da VPC10 nas UF e nas microrregiões do estado de SP, no período de 2010 a 2013, foram coletados na página do Departamento de Informática do SUS (DATASUS).³⁰

4.3.3 Variáveis Socioeconômicas: o Brasil é dividido geograficamente em cinco grandes regiões, 27 UF e 5.565 municípios, segundo o censo de 2010. Para as UF foi utilizado o IDH do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), baseado no censo de 2010, coletado junto à página do IBGE.^{31,32}

Para as análises das 63 microrregiões e dos 645 municípios do estado de SP foi utilizado o Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS) 2010, coletado junto à página da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE).³³

IDH e IPRS: o IPRS acompanha o paradigma que sustenta o IDH, do PNUD. Esse modelo pressupõe que a renda *per capita* é insuficiente como

único indicador das condições de vida de uma população e propõe a inclusão de outras dimensões necessárias à sua mensuração. Assim, além da renda *per capita*, o IDH incorpora a longevidade e a escolaridade, adicionando as condições de saúde e de educação das populações em um indicador mais abrangente de suas condições de vida.

Assentadas nesse paradigma, a Fundação SEADE e a Assembleia Legislativa do Estado de SP construíram para o Estado de SP um indicador que preservasse as três dimensões componentes do IDH – renda, escolaridade e longevidade – mas com certas especificidades. A primeira, e mais importante, consistiu na elaboração de uma tipologia de municípios que permitisse identificar simultaneamente o padrão de desenvolvimento nas três dimensões consideradas: renda, escolaridade e longevidade.

Esse tipo de indicador, apesar de não ser passível de ordenação, permite maior detalhamento das condições de vida existentes no município, fundamental para o desenho de políticas públicas específicas. Em segundo lugar, incluíram-se, na medida do possível, variáveis capazes de apreender mudanças nas condições de vida do município em períodos mais curtos que os dez anos que separam os censos demográficos, fonte de informações do IDH municipal. E, em terceiro, foram adotados como base de informações, prioritariamente, os registros administrativos que satisfizessem as condições de qualidade, periodicidade e cobertura, necessárias à produção de um indicador passível de atualização nos anos entre os censos demográficos, e com a cobertura de todos os municípios do estado. Assim, apesar de representarem as mesmas dimensões, as variáveis escolhidas para compor o IPRS são distintas daquelas empregadas no cálculo do IDH.^{33,34}

Com essa orientação, compôs-se o IPRS de conjuntos de indicadores que mensuram as condições atuais do município em termos de renda, escolaridade e longevidade, permitindo, nesse caso, o ordenamento dos 645 municípios (Quadro 1); e uma tipologia constituída de cinco grupos, denominada grupos do IPRS, resumindo a situação municipal segundo os três eixos considerados (Quadro 2). Em cada uma das três dimensões do IPRS, foram criados indicadores sintéticos que permitem hierarquizar os municípios paulistas conforme seus níveis de riqueza, longevidade e escolaridade (Quadro 2). Esses indicadores são expressos em escala de 0 a 100 e constituem uma combinação linear das variáveis selecionadas para compor cada dimensão. A estrutura de ponderação foi obtida de acordo com um modelo de análise fatorial, em que se estuda a estrutura de interdependência entre diversas variáveis.³³

Quadro 1 - Síntese das variáveis selecionadas e estrutura de pesos adotada, segundo dimensões do Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS)

Dimensões	Componentes	Contribuição para o indicador sintético
Riqueza	Consumo residencial de energia elétrica	25%
	Consumo de energia elétrica na agricultura, no comércio e nos serviços	25%
	Remuneração média dos empregados com carteira assinada e do setor público	25%
	Valor adicionado fiscal <i>per capita</i>	25%
Longevidade	Mortalidade perinatal	30%
	Mortalidade infantil	30%
	Mortalidade de pessoas de 15 a 39 anos	20%
	Mortalidade de pessoas de 60 a 69 anos	20%
Escolaridade	Média da proporção de alunos da rede pública que atingiram o nível adequado nas provas de português e matemática (5º ano do ensino fundamental)	31%
	Média da proporção de alunos da rede pública que atingiram o nível adequado nas provas de português e matemática (9º ano do ensino fundamental)	31%
	Taxa de atendimento escolar na faixa de 4 a 5 anos	19%
	Taxa de distorção idade-série no ensino médio	19%

Fonte: Fundação SEADE³³

Quadro 2 - Critérios de Formação dos Grupos do Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS)

Grupos	Critérios	Descrição
Grupo 1	Alta riqueza, média longevidade e média escolaridade Alta riqueza, média longevidade e alta escolaridade Alta riqueza, alta longevidade e média escolaridade Alta riqueza, alta longevidade e alta escolaridade	Municípios que se caracterizam por um nível elevado de riqueza com bons níveis nos indicadores sociais
Grupo 2	Alta riqueza, baixa longevidade e baixa escolaridade Alta riqueza, baixa longevidade e média escolaridade Alta riqueza, baixa longevidade e alta escolaridade Alta riqueza, média longevidade e baixa escolaridade Alta riqueza, alta longevidade e baixa escolaridade	Municípios que, embora com níveis de riqueza elevados, não são capazes de atingir bons indicadores sociais
Grupo 3	Baixa riqueza, média longevidade e média escolaridade Baixa riqueza, média longevidade e alta escolaridade Baixa riqueza, alta longevidade e média escolaridade Baixa riqueza, alta longevidade e alta escolaridade	Municípios com nível de riqueza baixo, mas com bons indicadores sociais
Grupo 4	Baixa riqueza, baixa longevidade e média escolaridade Baixa riqueza, baixa longevidade e alta escolaridade Baixa riqueza, média longevidade e baixa escolaridade Baixa riqueza, alta longevidade e baixa escolaridade	Municípios que apresentam baixos níveis de riqueza e níveis intermediários de longevidade e/ou escolaridade
Grupo 5	Baixa riqueza, baixa longevidade e baixa escolaridade	Municípios mais desfavorecidos do Estado, tanto em riqueza quanto nos indicadores sociais

Fonte: Fundação SEADE³³

Indicadores do IPRS

Indicador sintético de riqueza: combinação linear de quatro variáveis, sendo expresso em uma escala de 0 a 100, onde 100 representa a melhor situação e zero, a pior. É considerada baixa riqueza 39 pontos ou menos e alta riqueza a partir de 40 pontos, na escala de zero a 100.

Indicador sintético de longevidade: combinação linear de quatro taxas de mortalidade, sendo expresso em uma escala de 0 a 100, onde 100 representa a melhor situação e zero, a pior. É considerada baixa longevidade 65 pontos ou

menos, média longevidade entre 66 e 68 pontos e alta longevidade a partir de 69 pontos, na escala de zero a 100.

Indicador sintético de escolaridade: combinação linear de quatro variáveis, sendo expresso em uma escala de 0 a 100, onde 100 representa a melhor situação e zero, a pior. É considerada baixa escolaridade 49 pontos ou menos, média escolaridade entre 50 e 53 pontos e alta escolaridade a partir de 54 pontos, na escala de zero a 100.

O IPRS, como já citado, é um índice municipal. Para a análise das 63 microrregiões do estado de São Paulo os dados foram reagrupados seguindo os mesmos critérios e dimensões do IPRS – longevidade, escolaridade e riqueza. O reagrupamento dos dados foi realizado pelo Instituto SEADE, por solicitação do pesquisador.

4.4 Análise dos dados

4.4.1 Análise Descritiva: as informações coletadas do SINAN são inicialmente mostradas em análise descritiva dos dados de todo país, estratificadas por faixa etária (<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, >80 anos) e ano de ocorrência.

As taxas de incidência de MP foram calculadas com base nos dados do SINAN, de acordo com a população residente estimada pelo IBGE, para as faixas etárias descritas acima, por UF. Para os anos 2005 a 2009 foi usado o

censo 2000 e para o anos de 2010 a 2013 o censo 2010.^{35,36} Para o cálculo da taxa de incidência em menores de um ano, no ano de 2013, foram utilizados os dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC).³⁷ No momento da análise dos dados, a estimativa da população residente, por município ou microrregião do estado de São Paulo para o ano de 2013, não estava disponível, por isso na análise espacial de MP no estado são apresentados os dados até 2012.^{21,36}

Além disso, foram calculados a distribuição dos casos da doença em menores de um ano de idade (proporção de casos por faixa etária: 0 a <2 meses; 2 a <4 meses; 4 a <6 meses; e 6 a 12 meses), taxas de letalidade por faixa etária e distribuição mensal da doença (sazonalidade), por UF, no Brasil.

Quanto às coberturas da VPC10, no período de 2010 a 2013, os dados são apresentados por UF e por ano. Para o período de 2005 a 2009, foram coletados dados referentes às doses de vacinas pneumocócicas (VPC10 e VPC7 e pneumocócica polissacarídica 23V), visto que nesse período não há dados a respeito de cobertura, pois estes imunobiológicos não faziam parte do calendário de vacinação infantil de rotina e eram utilizados no SUS apenas em grupos de maior risco e na rede privada.

Para o estado de SP, além dessas análises, foram calculadas as taxas de incidência de MP em menores de cinco anos, por município e ano de ocorrência e, ainda, por microrregião e ano de ocorrência.

4.4.2 Elaboração dos Mapas Temáticos e Análise Espacial: a correta representação cartográfica requer o domínio dos princípios da cartografia temática, qualquer que seja o recurso digital utilizado.

Para a representação de variáveis quantitativas em áreas, como no caso de dados agregados, a escolha da técnica cartográfica inicia-se a partir do tipo de dado que será representado. Os dados absolutos são mais bem representados pela técnica dos pontos de contagem, quando os valores são pequenos e com padrão de distribuição disperso, ou pela técnica das figuras geométricas proporcionais centralizadas na área de ocorrência.³⁸⁻⁴⁰

Quando os valores a serem representados são taxas, proporções ou índices, como na maior parte dos indicadores de saúde, a técnica mais indicada é a coroplética. Esta técnica estabelece que a ordem crescente dos valores relativos agrupados em classes significativas seja transcrita por uma ordem visual também crescente. A ordem de valores pode ser expressa pela variável visual *valor* (por meio de cores desde matizes mais claras até escuras ou com texturas). Esta foi a técnica utilizada nesta pesquisa.

A aplicação apropriada da técnica coroplética requer conhecimentos de estatística descritiva e tem início pela definição do número de classes a serem representadas. A bibliografia da área recomenda o número máximo de sete a oito classes, tendo em vista a dificuldade da distinção de tons muito próximos.

Quanto à divisão dos intervalos das classes, existem inúmeras técnicas de discretização. A elaboração de um histograma e o cálculo dos indicadores de posição (média, mediana e moda) e dos indicadores de dispersão (variância e desvio-padrão) são necessários para orientar a escolha da técnica mais adequada. Entre as técnicas mais encontradas nos programas de cartografia digital destacam-se: discretização em classes de amplitudes iguais, discretização padronizada, discretização por quebras naturais e discretização segundo percentis. Nesta pesquisa foi utilizada a discretização em quintis. A

vantagem desta técnica é a preservação dos valores mínimo e máximo extremos. Em geral, esta técnica de discretização é aplicável à maior parte de séries de valores com distribuição assimétrica. As cores são ordenadas da mais clara para a mais escura, dos valores mais baixos para os mais altos. De acordo com Poidevin algumas regras devem ser respeitadas durante a escolha da técnica de discretização: nenhuma classe deve ser vazia (observar se existe pelo menos uma observação em cada classe representada no mapa), os limites de classes devem cobrir toda a série de dados e os limites de classes não devem se sobrepor (um valor só deve pertencer a uma classe).³⁸⁻⁴¹

Quanto à análise espacial, foi utilizado um sistema de informação geográfica (SIG), datum Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas (SIRGAS) 2000, para representação espacial dos dados, onde as taxas estimadas de incidência de MP em menores de cinco anos, as coberturas vacinais e as variáveis socioeconômicas foram associadas ao banco de informações espaciais.

As taxas de incidência foram analisadas por UF na análise do Brasil e por município e microrregião na análise do estado de SP. Estes dados, juntamente com os dados de cobertura vacinal e variáveis socioeconômicas, foram utilizados para a elaboração dos mapas temáticos, utilizando o Software QGIS 2.6.1.⁴² As bases cartográficas das 27 UF do Brasil, dos 645 municípios e das 63 microrregiões do estado de SP foram obtidas no site do IBGE.⁴³

Para o Brasil foram construídos mapas temáticos das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos, para os períodos pré (2005 a 2009) e pós-vacinação (2011 a 2013), por UF, em quintis. Assim como mapas

temáticos do IDH 2010 por UF e mapa temático de cobertura vacinal de 2010 a 2013, por UF, em quintis.

Para o estado de SP, a análise espacial foi realizada em regiões geográficas menores com a possibilidade de detectar aglomerados de doença e realizar análises estatísticas espaciais e espaço-temporais.

Para a detecção de aglomerados espaciais e espaço-temporais de casos de MP, os municípios do estado de SP foram usados como unidade de análise ecológica.

A técnica de análise espacial denominada estatística de varredura, desenvolvida por Kulldorf e Nagarwalla, foi usada para detectar aglomerados no espaço, assim como, no espaço e tempo.⁴⁴

As técnicas de análise partem da hipótese nula (H_0) de que não há aglomerados de municípios do estado de SP (todos os indivíduos da população do estado têm a mesma probabilidade de adoecer de MP) e chegam até a hipótese alternativa (H_1) de que no estado há aglomerados de doença entre municípios ou microrregiões (indivíduos de uma determinada área ou região do estado tem maior ou menor probabilidade de adoecer do que os demais).

O software SaTScan 9.2 foi usado para identificar aglomerados espaciais. Além de permitir a análise espacial, a estatística de varredura também permite a incorporação do fator tempo, que possibilita a identificação simultânea de aglomerados do evento no espaço e no período de tempo de interesse (2005 a 2012).⁴⁵⁻⁴⁷

A significância para os aglomerados encontrados foi baseada no teste de razão da verossimilhança e obtida por meio da simulação de Monte Carlo.⁴⁴

O risco relativo (RR), por sua vez, permite a comparação de informações de áreas distintas, uniformizando e removendo o efeito de diferentes populações, portanto mostrando a intensidade da ocorrência de um dado fenômeno em relação a todas as outras regiões estudadas. O nível de significância adotado foi 5%. Além disso, mapas temáticos da análise de varredura foram construídos com o uso do software QGIS 2.6.1.

Para investigar a relação entre a ocorrência de casos de MP em menores de cinco anos e as covariáveis de interesse, foi utilizado um modelo Gaussiano latente Bayesiano. A unidade de análise considerada foi cada uma das microrregiões do estado de SP, motivo pelo qual foi necessário incorporar na modelagem uma estrutura espacial. Outra questão que foi levada em conta na modelagem foi o excesso de unidades de análise com zero casos, com a utilização de modelos inflados de zero. Foi utilizada na modelagem a metodologia denominada aproximação de Laplace aninhada integrada (INLA – *integrated nested Laplace approximation*), que é uma alternativa ao uso do método conhecido como MCMC (Markov *chain* Monte Carlo), por ser computacionalmente mais eficiente para o tipo de modelagem utilizada neste estudo.^{48,49}

Tendo como base as considerações apresentadas, o número de casos de MP por microrregião foi modelado por meio de um modelo Besag-York-Mollié com utilização de regressão de Poisson inflada de zeros e considerando prioris minimamente informativas.⁴⁸ Esta análise foi realizada no programa R versão 3.2.1, usando o modelo INLA.^{49,50}

Cada dimensão do IPRS foi utilizada como uma covariável na análise das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos no estado de SP,

nos períodos de 2005 a 2009 (pré-vacinação) e de 2011 a 2012 (pós-vacinação), baseada no modelo Bayesiano Besag-York-Mollié (Poisson inflado de zeros).⁴⁸

4.5 Questões Éticas

Nesta pesquisa foi utilizado o banco de dados do SINAN sem identificação nominal.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, número 283/12.

5. RESULTADOS

5.1 Brasil

No Brasil, no período de 01/01/2005 a 31/12/2013, constam no banco de dados do SINAN 10.769 casos de MP.⁹ A Tabela 1 mostra a distribuição dos casos, por ano e faixa etária, e a Tabela 2, a taxa de incidência de meningite pneumocócica, por ano e faixa etária.

Tabela 1 - Distribuição dos casos de meningite pneumocócica registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), por ano de ocorrência e faixa etária. Brasil, 2005 a 2013*

FE	2005	2006	2007	2008	2009	2010**	2011	2012	2013	Total
< 1 ano	308	303	281	248	230	198	157	116	120	1 961
1- 4 a	150	161	145	156	124	136	102	82	61	1 117
5- 9 a	102	96	100	73	74	90	88	63	54	740
10-14 a	76	94	79	52	80	74	72	80	67	674
15-19 a	40	53	44	61	44	52	58	51	50	453
20-29 a	115	135	119	112	95	102	115	88	124	1 005
30-39 a	117	138	120	109	90	112	136	133	132	1 087
40-49 a	120	126	95	113	113	121	161	166	157	1 172
50-59 a	112	113	109	125	109	145	157	162	164	1 196
60-69 a	72	69	55	58	65	82	97	100	88	686
70-79 a	41	42	40	31	37	31	40	37	44	343
≥80 a	8	9	10	9	9	17	19	16	18	115
Total	1 261	1 339	1 197	1 147	1 070	1 160	1 202	1 094	1 079	10 549

FE – Faixa etária, *220 casos sem a informação faixa etária, **Ano de Introdução da VPC10

Fonte: SINAN⁹

Tabela 2 - Taxas de Incidência (por 100.000 hab) de meningite pneumocócica, por ano de ocorrência e faixa etária. Brasil, 2005 a 2013*

FE	2005	2006	2007	2008	2009	2010**	2011	2012	2013
<1 ano	10,42	10,42	9,84	8,84	8,35	7,30	5,50	4,03	4,13
1-4 a	1,24	1,35	1,24	1,36	1,10	1,23	0,92	0,73	0,50
5-9 a	0,65	0,61	0,65	0,48	0,49	0,60	0,58	0,41	0,33
10-14 a	0,44	0,54	0,46	0,30	0,46	0,43	0,42	0,46	0,39
15-19 a	0,23	0,30	0,25	0,35	0,26	0,31	0,34	0,30	0,29
20-29 a	0,36	0,41	0,36	0,33	0,28	0,30	0,33	0,25	0,36
30-39 a	0,43	0,49	0,42	0,38	0,31	0,38	0,45	0,44	0,41
40-49 a	0,55	0,56	0,41	0,48	0,47	0,49	0,64	0,66	0,60
50-59 a	0,74	0,72	0,66	0,73	0,61	0,79	0,85	0,87	0,81
60-69 a	0,75	0,69	0,53	0,55	0,59	0,72	0,85	0,87	0,70
70-79 a	0,77	0,76	0,70	0,53	0,61	0,49	0,63	0,58	0,67
≥80	0,35	0,37	0,39	0,34	0,32	0,58	0,64	0,54	0,59
Total	0,70	0,74	0,65	0,62	0,57	0,61	0,62	0,56	0,54

FE – Faixa etária, *220 casos sem a informação faixa etária, **Ano de Introdução da VPC10

Fonte: SINAN⁹

Ao analisar a taxa de incidência de MP no Brasil, por faixa etária e ano (Tabela 2), foi observado que a taxa de incidência apresentou queda ao longo dos anos estudados, especialmente nos menores de cinco anos. A taxa de incidência total, no período pré-vacinação, foi 0,7/100.000 hab, em 2005; chegando até 0,57 em 2009. Em 2010, ano da introdução da VPC10 no calendário de imunização infantil, foi 0,61. Em todo período, as maiores taxas ocorreram em menores de quatro anos de idade, especialmente em menores de um ano. No período pré-vacinação (2005 a 2009), a taxa de incidência em menores de um ano já apresentava tendência a queda (de 10,42/100.000, em 2005, para 8,35, em 2009). E após 2010, com o início da VPC10 no calendário do PNI, a queda nesta faixa etária intensificou-se (7,3/100.000, em 2010, para 4,13, em 2013) (Tabela 2). Essa queda expressiva não foi observada tão nitidamente para as demais faixas etárias.

Ao analisar as taxas de incidência de MP, em indivíduos menores e maiores de cinco anos de idade, observa-se que no primeiro grupo a taxa de incidência apresentou queda de 3,04/100.000 hab, em 2005, para 1,19/100.000 hab, em 2013, enquanto que no segundo grupo manteve-se estável, com 0,49/100.000 hab, em 2005, e 0,48/100.000 hab, em 2013 (Figura 1).

Fonte: SINAN⁹

Figura 1 - Taxa de Incidência (por 100.000 hab.) de Meningite Pneumocócica, conforme faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2005 a 2013.

* VPC10 - Vacina pneumocócica conjugada 10-valente - introduzida no calendário de imunização infantil em 2010

Em relação a distribuição dos casos em menores de um ano de idade, de 2005 a 2009, observa-se que 41,25% (2006) a 49,57% (2009) dos casos de doença ocorrem entre crianças de 6 a 12 meses de idade. Após 2010, observa-se que, ano a ano, a porcentagem de casos no segundo semestre de vida diminui. A maioria dos casos passa a concentrar-se nos primeiros meses de vida, principalmente entre os menores de dois meses, que ainda não iniciaram o esquema vacinal (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição (%) dos casos de meningite pneumocócica em menores de um ano, por faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2005 a 2013

Ano	Faixa Etária			
	0 - <2m	2 - <4m	4 - <6m	6 - <12m
2005	14,94	19,16	19,81	46,10
2006	15,84	17,49	25,41	41,25
2007	14,23	19,22	22,78	43,77
2008	11,69	19,76	18,95	49,60
2009	14,78	14,78	20,87	49,57
2010	26,12	27,61	23,88	22,39
2011	25,00	26,28	23,72	25,00
2012	34,96	30,89	15,45	18,70
2013	45,51	23,03	15,73	15,73

Fonte: SINAN⁹

Quanto à letalidade, dos 10.769 casos notificados ao SINAN, de 2005 a 2013, 6.583 casos evoluíram com alta hospitalar, 3.190 com óbito por meningite, 200 com óbito por outra causa, e para 796 casos esta informação não estava disponível. Para o cálculo da taxa de letalidade de meningite estes 796 casos foram excluídos do denominador. Houve pequena variação na taxa de letalidade no período de 2005 a 2009 (dados não apresentados) e, por isso, foi usada a média do período (Figura 2). A taxa de letalidade por MP no Brasil mostrou-se maior nos extremos de idade, particularmente abaixo de 5 anos e acima de 60 anos, sendo que em adultos houve aumento a partir da faixa etária de 30-39 anos. Nota-se queda da taxa de letalidade entre os menores de cinco anos, nos anos subsequentes à implementação da vacinação, em 2010, em comparação com a média da taxa de letalidade de 2005 a 2009. Para as outras faixas etárias não houve alteração da letalidade (Figura 2).

Fonte: SINAN⁹

Figura 2 - Taxa de Letalidade (%) por meningite pneumocócica, por faixa etária, média do período de 2005 a 2009 e anual de 2010 a 2013, no Brasil

No que tange à distribuição da MP no Brasil, por mês de ocorrência (Figura 3), pode ser observada sazonalidade, com maiores taxas de incidência nos meses de inverno (aumento a partir de abril/maio) nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste. Foi notado um discreto pico mais precoce (março) na região norte do que nas regiões sul, sudeste e centro-oeste (junho).

Fonte: SINAN⁹

Figura 3 - Distribuição mensal da taxa de incidência de meningite pneumocócica por grandes regiões do Brasil, média de 2005 a 2013

Para a distribuição espacial dos dados do Brasil, foram calculadas as taxas anuais médias de incidência de MP, por UF, em duas faixas etárias (<5 anos e ≥5 anos) nos períodos pré-vacinação (2005-2009), período de transição (2010) e período pós-vacinação (2010- 2013) (Tabela 4).

Tabela 4 - Taxas de incidência anuais médias de meningite pneumocócica no Brasil, em indivíduos menores de cinco anos e com cinco anos ou mais, nos períodos pré-vacinação (2005-2009), no ano de transição (2010) e no pós-vacinação (2011- 2013)*

UF	Média anual da Taxa de Incidência** ***					
	2005 - 2009		2010 [‡]		2011 - 2013	
	<5 ^a	≥5a	<5a	≥5a	<5a	≥5a
Rondônia	0,59	0,20	3,13	0,14	0,26	0,43
Acre	0,78	0,37	2,59	0,61	0,42	0,20
Amazonas	2,22	0,53	1,89	0,32	0,78	0,49
Roraima	0,00	0,11	0,00	0,99	0,00	0,40
Pará	1,50	0,27	0,41	0,22	0,26	0,24
Amapá	1,44	0,00	4,29	0,00	1,37	0,11
Tocantins	0,95	0,32	1,63	0,32	0,53	0,46
Maranhão	0,37	0,16	0,63	0,05	0,31	0,09
Piauí	0,91	0,45	0,00	0,10	0,27	0,33
Ceará	1,04	0,23	1,24	0,14	0,61	0,33
Rio Grande do Norte	1,12	0,32	0,00	0,20	1,25	0,21
Paraíba	0,33	0,08	0,69	0,09	0,45	0,07
Pernambuco	2,28	0,21	0,59	0,11	0,68	0,21
Alagoas	1,93	0,44	1,84	0,25	1,09	0,30
Sergipe	1,35	0,23	0,59	0,32	1,55	0,17
Bahia	1,80	0,32	1,60	0,32	0,65	0,27
Minas Gerais	2,81	0,42	2,51	0,43	1,60	0,44
Espírito Santo	4,21	0,50	2,05	0,28	1,74	0,56
Rio de Janeiro	4,30	0,47	5,27	0,47	3,06	0,55
São Paulo	4,81	0,72	4,45	0,93	2,94	0,99
Paraná	4,27	0,57	2,24	0,45	2,35	0,50
Santa Catarina	3,94	0,51	1,73	0,60	0,88	0,43
Rio Grande do Sul	2,87	0,62	2,64	0,46	1,90	0,50
Mato Grosso do Sul	3,07	0,45	2,09	0,80	0,51	0,48
Mato Grosso	2,74	0,37	2,05	0,14	1,20	0,42
Goiás	3,42	0,43	2,06	0,47	0,74	0,36
Distrito Federal	4,13	0,31	3,17	0,29	0,51	0,20
TOTAL	2,89	0,46	2,42	0,47	1,51	0,51

UF- Unidades da Federação, * Para 220 casos a informação faixa etária não está disponível e para 5, a informação Unidade da Federação não está disponível, ** Por 100.000 habitantes, *** A taxa de incidência do período de 2005 a 2009 foi calculada com base na população de 2007. A taxa do ano de 2010, com base na população de 2010 e a taxa do período de 2011 a 2013, com base na população de 2012, ^{30,32,36} *Ano de introdução da PCV10
 Fonte: SINAN, Censo IBGE 2000 e 2010

A taxa média de incidência de MP para todo o país, de 2005 a 2009, foi de 2,89/100.000 hab-ano em indivíduos menores de cinco anos e de 0,46/100.000 hab-ano em maiores de cinco anos. Já no período pós-introdução

da vacina, de 2011 a 2013, a taxa de incidência diminuiu para 1,51/100.000 hab-ano em menores de cinco anos; e, em maiores de cinco anos, não houve alteração significativa da taxa de incidência, sendo 0,51/100.000 hab-ano. Observa-se grande variação dos valores das taxas de incidência entre as UF. No período pré-vacinação, as maiores taxas em menores de cinco anos, 4,81 e 4,30/100.000 hab-ano, ocorreram respectivamente em SP e Rio de Janeiro. No período pós-vacinação as taxas destes estados caíram para 2,94 e 3,06/100.000 hab-ano, respectivamente (Tabela 4).

Em relação à cobertura vacinal, de 2005 a 2009 o dado não existe, pois o imunobiológico não estava disponível no calendário de vacinação infantil de rotina do PNI. Neste período as VPC7 e pneumocócica polissacarídica 23V estavam disponíveis nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs) para vacinação de grupos de maior risco de doença. A VPC10 foi licenciada pela ANVISA em 22/06/2009 e introduzida na rotina de vacinação infantil do país em março de 2010. A Tabela 5 mostra o número de doses de VPC7, VPC10 e polissacarídica 23V no período de 2005 a 2009.⁵¹

Tabela 5 - Vacinas pneumocócicas: número de doses aplicadas em todas as faixas etárias por Unidade da Federação. Brasil, 2005 a 2009.

UF	Imunobiológicos		
	VPC10	VPC7	PPV23
Rondônia	-	897	4 990
Acre	-	2 332	9 298
Amazonas	-	5858	67 785
Roraima	-	239	20 402
Pará	-	1 1619	29 490
Amapá	-	794	1 773
Tocantins	-	1 673	5 256
Maranhão	-	5 029	4 091
Piauí	91	1 943	4 050
Ceará	-	670	1 890
Rio Grande do Norte	-	4 031	5 982
Paraíba	-	631	9 185
Pernambuco	-	401	36 952
Alagoas	-	109	5 064
Sergipe	-	2 668	6 584
Bahia	-	9 558	28 481
Minas Gerais	25	58 698	104 894
Espírito Santo	-	15 338	17 586
Rio de Janeiro	-	45 933	53 309
São Paulo	-	561 027	585 249
Paraná	-	49 559	70 648
Santa Catarina	-	52 476	67 069
Rio Grande do Sul	-	39 119	55 468
Mato Grosso do Sul	1	9 850	47 565
Mato Grosso	-	5 624	23 689
Goiás	-	54 280	19 386
Distrito Federal	4	44 190	57 963
TOTAL	121	984 546	1 344 099

UF - Unidades da Federação, VPC10 – Vacina pneumocócica conjugada 10-valente, VPC7 – Vacina pneumocócica conjugada 7-valente, PPV23 – Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente
 Fonte: DATASUS³⁷

A Tabela 6 apresenta as coberturas da VPC10 de 2010 a 2013. Observa-se cobertura vacinal mais baixa em 2010, ano de início do uso da vacina no calendário de vacinação infantil do PNI. A partir de 2011, a cobertura aumentou e chegou a mais de 100% em algumas UF. No ano de 2013, o Acre foi o estado que apresentou menor cobertura vacinal, 62,53% e o Mato Grosso do Sul, o que apresentou maior cobertura vacinal, 109,91%. São Paulo apresentou cobertura vacinal ascendente de 2010 a 2013, sendo que no ano de 2013 a cobertura vacinal foi de 96,01% (Tabela 6).

Ao observar a distribuição das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos, no Brasil, através do mapa temático (Figura 3), é possível observar que as maiores taxas se concentram nos estados do sul e sudeste do país, tanto no período pré (A) quanto no período pós vacinação (B). Nos mapas de IDH (C) e cobertura vacinal (D) observa-se padrão diretamente proporcional às taxas de incidência, ou seja, os maiores IDHs e as maiores coberturas vacinais concentram-se também nas regiões sul e sudeste do país.

Tabela 6 - Coberturas da terceira dose da vacina pneumocócica 10-valente em crianças ≤ 12 meses, por ano e UF. Brasil, 2010 a 2013

Cobertura vacinal por ano (%)					
UF	2010	2011	2012	2013	Total
Rondônia	23,46	90,78	97,54	93,86	94,06
Acre	4,86	50,85	69,66	62,53	61,01
Amazonas	7,59	61,39	75,35	75,82	70,85
Roraima	23,38	74,13	78,57	77,05	76,58
Pará	0,69	46,31	72,39	77,23	65,31
Amapá	4,55	61,79	75,59	78,09	71,82
Tocantins	35,85	94,29	92,97	91,38	92,88
Maranhão	0,92	50,76	76,27	83,6	70,21
Piauí	0,35	78,36	91,87	91,37	87,20
Ceará	1,5	81,64	89,96	96,2	89,27
Rio Grande do Norte	19,07	80,39	88,47	88,07	85,64
Paraíba	31,16	82,86	83,48	92,18	86,17
Pernambuco	29,05	92,7	95,2	93,1	93,67
Alagoas	6,65	67,98	82,5	85,9	78,79
Sergipe	35,7	94	94,97	100,48	96,48
Bahia	2,83	66,46	83,99	89,87	80,11
Minas Gerais	49,93	101,25	98,66	104,85	101,59
Espírito Santo	44,66	106,2	100,49	98,05	101,58
Rio de Janeiro	1,97	69,43	80,27	85,51	78,40
São Paulo	42	86,63	89,55	96,01	90,73
Paraná	35,36	94,19	94,94	102,9	97,34
Santa Catarina	56,53	102,77	100,71	98,94	100,81
Rio Grande do Sul	14,62	92,79	89,57	94,22	92,19
Mato Grosso do Sul	32,82	89,78	96,14	109,91	98,61
Mato Grosso	9,42	74,48	88,58	91,77	84,94
Goiás	19,05	99,83	95,85	98,47	98,05
Distrito Federal	29,88	74,72	81,75	104,37	86,95
TOTAL	24,02	81,65	88,39	93,35	87,80

UF – Unidade de Federação.

Fonte: DATASUS³⁷

Fonte de dados: SINAN, IBGE^{9,32,36}

Figura 4 - Distribuição da taxa de incidência de meningite pneumocócica em menores de cinco anos, nos períodos pré (2005-2009) (A) e pós (2011-2013) (B) introdução da vacina pneumocócica na imunização infantil de rotina do PNI, IDH Municipal por UF, em 2010 (C) e cobertura da vacina pneumocócica conjugada 10-valente por UF, (2011 a 2013) (D).

* Taxa de Incidência – Média anual da taxa de incidência de meningite pneumocócica por 100.000 hab., por Unidade da Federação, Sistema de Coordenadas Geográficas SIRGAS 2000.

5.2 Estado de São Paulo

No estado de SP, no período estudado, de 01/01/2005 a 31/12/2013, constam no banco de dados do SINAN 3.963 casos de meningite pneumocócica. A Tabela 7 mostra a distribuição da taxa de incidência por ano e faixa etária.

Tabela 7. Taxas de Incidência de meningite pneumocócica (por 100.000 habitantes), por ano de ocorrência e faixa etária, no estado de São Paulo, 2005 a 2013*

FE	2005	2006	2007	2008	2009	2010**	2011	2012	2013
<1ano	13,11	16,11	15,30	14,50	14,38	13,13	8,69	8,45	8,51
1-4a	1,99	2,11	2,29	2,60	1,92	2,24	1,64	1,54	0,98
5-9a	0,75	1,17	0,98	0,44	0,83	1,01	0,94	0,93	0,60
10-14a	0,40	0,62	0,42	0,30	0,54	0,57	0,75	0,74	0,65
15-19a	0,38	0,58	0,35	0,47	0,27	0,58	0,78	0,45	0,41
20-29a	0,48	0,61	0,33	0,44	0,38	0,66	0,64	0,32	0,69
30-39a	0,54	0,78	0,66	0,61	0,57	0,77	0,82	0,80	0,70
40-49a	0,80	0,83	0,61	0,91	0,84	1,12	1,37	1,20	1,38
50-59a	1,40	1,27	1,04	1,69	0,82	1,58	1,70	1,74	1,49
60-69a	1,13	1,60	1,30	1,09	0,82	1,32	1,76	1,68	1,42
70-79a	1,50	1,26	0,91	0,88	1,14	0,75	1,43	1,22	1,31
>80	1,21	0,56	1,07	0,84	0,64	1,35	1,19	1,33	1,62
TOTAL	1,00	1,16	0,96	1,02	0,88	1,15	1,20	1,07	1,06

FE – Faixa etária, *Para 65 casos a informação FE não estava disponível, **Ano de introdução da VPC10
Fonte: SINAN, IBGE^{9,32,36}

Ao analisar as taxas de incidência de MP no estado de SP, por faixa etária e ano foi observado que a taxa total permaneceu estável ao longo do período estudado (1,0/100.000 hab em 2005 e 1,06/100.000 hab em 2013). As maiores taxas ocorreram entre crianças menores de um ano de idade, sendo que houve queda das taxas de incidência, após o advento da vacinação, em menores de cinco anos de idade, e especialmente em menores de um ano (de 13,1/100.000 hab, em 2005, e 14,38/100.000 hab, em 2009, para 8,69/100.000 hab, em 2011). Entre os indivíduos acima de 50 anos houve tendência a maior

incidência da doença, ainda que, em menor magnitude do que a queda das taxas de incidência das crianças. (Tabela 7 e Figura 5).

Fonte: SINAN, IBGE^{9,32,36}

Figura 5 - Taxas de Incidência de Meningite Pneumocócica (por 100.000 hab), em indivíduos menores e maiores de cinco anos de idade, por ano de ocorrência. Estado de São Paulo, 2005 a 2013

VPC10 - vacina pneumocócica 10-valente: introduzida no calendário de imunização infantil em 2010

Em relação à distribuição dos casos de MP em menores de um ano, no estado de SP, entre 2005 e 2009, observa-se que a maioria dos casos ocorreu entre crianças de 6 a 12 meses de idade. Após 2010, a porcentagem de casos no segundo semestre de vida diminuiu. A maioria dos casos passa a concentrar-se nos quatro primeiros meses de vida, sendo que, em 2013, mais de 40% dos casos ocorreram dos 2 aos 4 meses de vida (Tabela 8). Este resultado é diferente do resultado do país, onde o maior número de casos no período pós-vacinação ocorreu nos primeiros dois meses de vida (Tabela 3).

Tabela 8 - Distribuição (%) dos casos de meningite pneumocócica em menores de um ano, por faixa etária e ano de ocorrência. Estado de São Paulo, 2005 a 2013

Ano	Faixa etária			
	0<2m	2-4m	4<6m	6<12m
2005	15,56	21,11	11,11	52,22
2006	16,30	18,48	28,26	36,96
2007	22,09	13,95	23,26	40,70
2008	6,25	26,25	15,00	52,50
2009	21,79	15,38	15,38	47,44
2010	24,29	20,00	24,29	31,43
2011	32,65	20,41	22,45	24,49
2012	31,25	31,25	12,50	25,00
2013	23,08	40,38	13,46	23,08

Fonte: SINAN⁹

Quanto à letalidade, dos 3.963 casos ocorridos de 2005 a 2013, 2.314 casos evoluíram com alta hospitalar; 1.170 com óbito por MP; 95 com óbito por outra causa, e para 384 casos esta informação não estava disponível. Para o cálculo da taxa de letalidade de meningite estes 384 casos foram excluídos do denominador.

A taxa de letalidade por MP no estado de SP mostrou-se maior nos extremos de idade, particularmente abaixo de 5 anos e acima de 50 anos. Os dados são similares aos encontrados para o Brasil.

Tabela 9 - Taxas (%) de letalidade por meningite pneumocócica, por faixa etária e ano de ocorrência, Estado de São Paulo, 2005 a 2013*

FE	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	TOTAL
<1ano	34,52	30,49	30,77	32,26	34,92	28,81	34,88	20,93	24,00	30,67
1-4a	39,62	46,81	33,33	38,30	24,32	31,71	17,65	13,79	18,18	31,56
5-9a	16,67	22,86	22,22	18,18	8,70	7,41	12,00	13,04	5,56	14,55
10-14a	14,29	15,00	18,18	12,50	38,46	11,76	17,39	14,29	16,67	17,24
15-19a	13,33	26,32	10,00	6,67	25,00	23,53	30,43	13,33	0,00	17,65
20-29a	24,24	27,78	18,18	27,59	18,52	17,78	29,55	27,27	17,02	22,95
30-39a	40,63	28,26	33,33	38,46	24,24	34,88	26,92	31,37	30,43	31,77
40-49a	36,84	40,48	38,71	34,09	37,21	35,19	38,46	38,46	28,95	36,09
50-59a	40,48	53,49	44,12	51,92	41,94	43,08	32,35	36,11	40,85	41,84
60-69a	52,17	27,78	46,67	40,00	52,38	48,39	40,91	42,86	51,28	43,99
70-79a	56,25	50,00	60,00	77,78	66,67	20,00	40,00	35,29	44,44	48,41
>80	80,00	66,67	66,67	50,00	50,00	71,43	85,71	50,00	60,00	64,71
TOTAL	35,62	34,28	33,53	36,52	32,70	31,25	31,67	29,90	29,60	32,65

FE - Faixa etária, *Para 57 casos, não há informação sobre idade

Fonte: SINAN⁹

Para a análise da distribuição espacial dos dados do estado de SP foi realizada a distribuição das taxas anuais de incidência de MP em indivíduos menores de cinco anos de idade, por município. Foram calculadas as médias anuais das taxas de incidência de MP por 100.000 hab. do período de 2005 a 2013, com base na estimativa anual da população do estado de SP.

A média anual da taxa de incidência em menores de cinco anos, no estado foi de 4,8/100.000 hab-ano, no período pré-vacinação (de 2005 a 2009) e 2,9/100.000 hab-ano, no período pós-vacinação (de 2011 a 2013). Porém, houve grande variação dos valores entre os municípios. A cidade de SP apresentou média anual da taxa de incidência em menores de cinco anos de 6,9/100.000 hab-ano, no período de 2005 a 2009, e 3,7/100.000 hab-ano, no período de 2011 a 2013.

Entre os 645 municípios do estado de SP, 264 e 185 municípios apresentaram casos de MP no primeiro e segundo períodos estudados, respectivamente. E, se considerarmos apenas os casos em menores de cinco

anos, o número de municípios que apresentaram casos diminui para 145, no período de 2005 a 2009, e para 63, de 2011 a 2013 (Figura 6).

Ao observar a distribuição das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos, através do mapa temático do estado de SP por municípios (Figura 6), é possível observar que, no período pré-vacinação, as maiores taxas se concentram na microrregião onde encontra-se o município de SP (Figura 6A). No período pós-vacinação essa concentração não é tão clara (Figura 6B). Porém a análise é prejudicada pela grande quantidade de municípios com zero casos. No mapa de distribuição da cobertura da terceira dose da VPC10 (Figura 6C), observa-se padrão heterogêneo da cobertura vacinal nos municípios do estado. E ainda, quanto a distribuição do IPRS 2010, o grupo um, grupo de municípios melhor avaliados, concentra-se nas regiões leste, central e norte do estado (Figura 7A). As variáveis que dão origem ao IPRS 2010 – riqueza, longevidade e escolaridade – apresentam distribuições ligeiramente distintas, sendo que o município de SP e os municípios que compõem sua região metropolitana, apesar de apresentarem alta riqueza e longevidade, não apresentam alta escolaridade (Figura 7B, 7C e 7D).

Fonte de dados: SINAN, IBGE^{9,32,36}

Figura 6. Distribuição da taxa de incidência de meningite pneumocócica em menores de cinco anos (por 100.000 hab), nos períodos pré (2005-2009) (A) e pós (2011-2013) (B) introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na rotina do PNI e distribuição da cobertura (%) da terceira dose da vacina no período de 2011 – 2012 (C), por municípios do estado de São Paulo

* Taxa de Incidência – Média anual da taxa de incidência de meningite pneumocócica, por 100.000 hab., por município do estado de São Paulo. Categoria taxa zero e demais taxas categorizadas em quartis.

Sistema de Coordenadas Geográficas SIRGAS 2000

Fonte de dados: SEADE³³

Figura 7. Distribuição do Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS) 2010 (A) e das variáveis socioeconômicas que o constituem - riqueza (B), longevidade (C) e escolaridade (D), em quintis, por municípios do estado de São Paulo, 2010.

Sistema de Coordenadas Geográficas SIRGAS 2000

Devido ao grande número de zeros na unidade ecológica município, foi também realizada a análise por microrregiões (Figuras 8 e 9) do estado de SP, os resultados agregados em áreas geográficas mais amplas permitem, neste caso, melhor visualização (Figura 8). Nestas imagens fica mais claro que a variável riqueza apresenta perfil de distribuição proporcional à taxa de incidência de MP no período pré-vacinação.

Fonte de dados: SINAN, IBGE, SEADE^{9,32,33,36}

Figura 8 - Distribuição da taxa de incidência de meningite pneumocócica em menores de cinco anos (por 100.000 hab), pré (A) e pós (B) introdução da vacina pneumocócica na rotina do PNI, da cobertura (%) da terceira dose da vacina pneumocócica 10-valente no período de 2011 – 2012 (C), distribuição das variáveis socioeconômicas riqueza (D), longevidade (E) e escolaridade (F) em quintis, por microrregiões do estado de São Paulo, 2010

* Taxa de Incidência – Média anual da taxa de incidência de meningite pneumocócica, por 100.000 hab., por microrregião do estado de São Paulo. Categoria taxa zero e demais taxas categorizadas em quartis.
Sistema de Coordenadas Geográficas SIRGAS 2000

Na análise espacial para o estado de SP, descrita a seguir, a unidade ecológica município foi utilizada na técnica de varredura para detecção de aglomerados espaciais com maior ou menor taxa de incidência de MP (Figura 9) e a unidade ecológica microrregião foi utilizada na análise pelo Modelo Bayesiano Besag-York-Mollié (Poisson inflado de zeros) para taxa de incidência de MP em menores de cinco anos e relação com as covariáveis riqueza, longevidade, escolaridade e cobertura vacinal, nos períodos de 2005 a 2009 e de 2011 a 2012 (Tabela 10). No período pré-vacinação (de 2005 a 2009) (Figura 9A) foram observados dois aglomerados significativos para incidência de MP. O primeiro com $RR = 1,62$ ($p = 0,0$) incluiu 39 municípios (inclusive a cidade de SP), população de 1.166.547 habitantes menores de cinco anos e taxa de incidência de 6,5/100.000 hab-ano. O segundo com $RR = 0,45$ ($p = 0.0003$) inclui 306 municípios do noroeste do estado, população de 336.865 habitantes menores de cinco anos e taxa de incidência de 2,5/100.000 hab-ano. O segundo aglomerado com RR baixo sugere que viver nos municípios desta área protege os indivíduos contra MP em relação aos outros municípios do estado. No período pós-vacinação (de 2011 a 2012) (Figura 9B), foi observado um aglomerado significativo para taxa de incidência de MP, o qual apresentou $RR = 1,97$ ($p = 0,057$) e incluiu 47 municípios (inclusive a cidade de SP), população de 1.310.494 habitantes menores de cinco anos e taxa de incidência de 4,1/100.000 hab-ano.

Para o estado de SP foi realizado ainda a análise para detectar a existência de aglomerados espaço-temporais nos períodos de 2005 a 2009 e de 2011 a 2012. Nesta análise não foi encontrado nenhum aglomerado significativo.

Fonte de dados: SINAN, IBGE^{9,32,36}

Figura 9 - Aglomerados espaciais das médias anuais das taxas de incidências de meningite pneumocócica em menores de cinco anos (por 100.000 hab), por municípios do estado de São Paulo, nos períodos de pré-vacinação (2005-2009) (A) e pós-vacinação (2011-2012) (B).

RR - Risco relativo
Sistema de Coordenadas Geográficas SIRGAS 2000

Na Tabela 10 são apresentados os resultados da modelagem realizada com base no método INLA. As probabilidades de que o número de casos de MP fosse igual a zero, respectivamente nos períodos de pré (2005 a 2009) e pós-vacinação (de 2011 a 2012), foram iguais a 0,517 e 0,601. Como previamente visualizado nos mapas temáticos das microrregiões do estado de São Paulo (Figuras 8 e 9), através desta modelagem, confirmou-se que primeiro período o componente riqueza do IPRS foi considerado importante e positivamente associado com a ocorrência do agravo, com $RR= 1,026$ e com intervalo de credibilidade de 1,002 a 1,052. No segundo período, nenhuma das covariáveis foi considerada importante.

Tabela 10 - Modelo Bayesiano Besag-York-Mollié (Poisson inflado de zeros) para taxa de incidência de meningite pneumocócica em menores de cinco anos e relação com as covariáveis riqueza, longevidade, escolaridade e cobertura vacinal, nos períodos de 2005 a 2009 e de 2011 a 2012, por microrregião do estado de São Paulo

	Modelo com covariáveis					
	2005- 2009			2011-2012		
	Média*	Qt 0,025	Qt 0,975	Média*	Qt 0,025	Qt 0,975
p(0)	0,517	0,462	0,572	0,601	0,515	0,684
Intercepto	0,647	0,112	3,561	0,249	0,008	6,718
Riqueza	1,026	1,002	1,052	1,031	0,988	1,078
Longevidade	0,995	0,963	1,030	1,008	0,953	1,072
Escolaridade	0,992	0,968	1,016	0,986	0,952	1,020
Cob. vacinal	-	-	-	1,001	0,995	1,007

Qt- Intervalo de 95% credibilidade, *Exceto para p(0), que é a probabilidade de zero, média representa o risco relativo.

6. DISCUSSÃO

No Brasil, no período estudado (2005-2013), as maiores taxas de incidência de MP ocorreram em crianças menores de cinco anos de idade, especialmente em menores de um ano. No período pós-vacinação (2011-2013), redução das taxas de incidência também ocorreu principalmente nesta faixa etária. Ao contrário da hipótese inicial, a distribuição espacial da MP no país é mais facilmente visualizada, através dos mapas temáticos, nas UF com maior IDH. O mesmo ocorreu nas microrregiões do estado de SP, onde maior riqueza mostrou-se fator de risco. Também no estado de SP foram encontrados dois aglomerados, um de baixo risco, no noroeste do estado e um de alto risco, na região sudeste, que engloba a cidade de SP, sendo que após a introdução da vacinação de rotina apenas o último persistiu. Na análise pelo modelo Bayesiano, utilizando o método INLA, a única covariável que se mostrou como fator de risco foi riqueza, no período pré-vacinação.

A redução encontrada nas taxas de incidência de MP em crianças menores de cinco anos de idade após dois anos subsequentes da introdução da VPC10 assemelha-se aos resultados de outros estudos nacionais,⁵²⁻⁵⁵ da América Latina e ao observado em outros países após a introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas, como nos Estados Unidos e Austrália,⁵⁶⁻⁵⁸ onde houve queda de 56-69% da incidência de DPI, inclusive meningite, nas crianças menores de dois anos após a introdução da VPC7, primeira VPC a ser introduzida nestes países.

Após a implementação do programa de vacinação no Brasil, a redução de MP entre menores de um ano de idade foi maior nas crianças de seis a doze meses, idade em que as crianças devem ter completado o esquema

básico de vacinação. No país como um todo, no período pós-vacinação, o maior número de casos de MP em menores de um ano ocorreu nos primeiros dois meses de vida (que não iniciaram o esquema vacinal). Já no estado de SP, no mesmo período, ocorreu maior número de casos nos primeiros quatro meses de vida, sendo que em 2013 mais de 40% dos casos ocorreram dos dois aos quatro meses de vida. Provável explicação para esta diferença na distribuição etária da MP neste período inicial pós-introdução da vacina é o fato do estado de SP ter atrasado um mês o início da vacinação, com administração da VPC10 aos 3, 5 e 7 meses de vida, diferente do restante do país, que o fez aos 2, 4 e 6 meses.²⁶ A análise dos dados mais recentes de MP no estado, isto é, após a modificação do calendário, poderia comprovar esta hipótese. Em estudo caso-controle sobre a efetividade da VPC10 em DPI no Brasil foi encontrada efetividade para doença causada pelos sorotipos vacinais de 81,3% com apenas uma dose da vacina e 95,5% com três doses.²⁸

Após a introdução das VPC em programas de imunização infantil de rotina, a maioria dos países, mas não todos, têm relatado um declínio substancial na DPI causada pelos sorotipos vacinais, tanto em crianças que receberam a vacina (efeito direto) quanto em outras faixas etárias, principalmente idosos, que não receberam a vacina (efeito indireto).⁵⁹⁻⁶² Por outro lado, também foi relatado aumento de colonização de orofaringe e de doença pneumocócica invasiva por sorotipos não incluídos na vacina, nos países que introduziram as vacinas pneumocócicas conjugadas na vacinação infantil. A substituição dos sorotipos reduz os benefícios da vacinação, mas, em geral, o aumento de doença pelos sorotipos não vacinais é muito menor que a diminuição de doença pelos sorotipos vacinais.^{63,64}

Os resultados iniciais de vigilância retrospectiva de DPI em um hospital sentinela de SP mostraram que, em menores de 16 anos, a frequência revalência de doença causada por sorotipos vacinais diminuiu após a vacinação (62% *versus* 35,5%) e a frequência prevalência de sorotipos não-vacinais não aumentou,⁶⁵ porém esse estudo não apresentou os dados separadamente para os grupos de crianças menores de cinco anos e de cinco a 16 anos. A análise de apenas um grupo poderia observar a diminuição da a frequência sem ter realmente se alterado nos mais velhos. Utilizando dados de vigilância laboratorial nacional, observou-se efeito de rebanho significativo para DPI causada pelos sorotipos vacinais dois anos após a introdução de VPC10 em todos os grupos de idade, exceto em adultos com 65 anos ou mais de idade.⁶⁶ Porém é importante salientar que este estudo contém dados advindos do SIREVA (Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Responsáveis pelas Pneumonias e Meningites Bacterianas), que não tem base populacional, sendo que o envio de amostras é voluntário e o maior número de laboratórios participantes concentra-se na região sudeste do país.⁶⁷

Nossa pesquisa não mostrou diminuição das taxas de incidência de MP em outras faixas etárias não vacinadas. Alguns outros estudos corroboram este achado. Dois estudos retrospectivos hospitalares não foram capazes de detectar efeito significativo sobre a incidência total de DPI em populações não vacinadas dois anos após a introdução de VPC10.^{68,69} E ainda, não foi observado diminuição em indivíduos não vacinados de 2 a 17 anos e observou-se aumento em adultos com 18 anos ou mais em uma análise de série temporal interrompida que usou todos os casos de DPI do laboratório nacional de referência e os casos de MP notificados ao SINAN (ajustado pela

sazonalidade e tendências temporais) entre 2008-2009 e 2011-2013.⁵³ Uma revisão recente do impacto da VPC10 no Brasil encontrou dados inconsistentes em relação à proteção de rebanho.⁷⁰ Os efeitos indiretos decorrentes da imunização infantil com as vacinas pneumocócicas conjugadas podem variar de um local para outro, de acordo com a epidemiologia da doença pré-vacinação (taxa de incidência, sorotipos predominantes) e características do programa de vacinação (qual vacina é utilizada, número de doses no esquema primário, cobertura vacinal, implementação de *catch-up*). Pode ser necessário um tempo mais prolongado de observação para detectar os efeitos indiretos da vacinação.⁶⁴ Além disso, em locais de baixa carga de doença, a colonização de adultos é pouco frequente e o programa de vacinação infantil tem grande impacto na transmissão da bactéria na comunidade. Em locais com maior carga de doença, adultos são mais frequentemente colonizados e o seu papel na transmissão é maior e, conseqüentemente, a proteção indireta do programa de vacinação infantil será mais limitada.⁷¹

A taxa de letalidade no Brasil foi maior nos extremos de idade, principalmente em menores de cinco e maiores de 60 anos. Neste estudo foi encontrado taxa de letalidade de 40% no período pré-vacinação e entre 20-30% no período pós-vacinação, em menores de cinco anos. Não houve redução consistente da letalidade nas demais faixas etárias. Resultados semelhantes ocorreram no estado de SP. Achados análogos foram encontrados por Menezes *et al* que relatou taxa de letalidade de 41,9% nos menores de cinco anos e 28,6% para todas as faixas etárias em Salvador, entre 2000 e 2007,⁷² e por Grando *et al* que evidenciou uma redução de 30% para 22% da taxa de letalidade entre o período pré-vacinal e após dois anos da

vacinação em crianças menores de cinco anos.⁵⁴ Apesar do impacto da vacinação na DP e dos avanços na assistência, a taxa de letalidade é variável entre adultos e crianças,^{73,74} sendo que, nos últimos 20 anos a taxa de letalidade tem se mantido inalterada em torno de 20%.⁷⁵

Quanto à distribuição sazonal da MP, ocorreu um discreto pico mais precoce (março) na região norte do país e picos mais tardios (junho) nas regiões sul, sudeste e centro-oeste, o que coincide com as estações de clima chuvoso e frio, respectivamente. Neste estudo, a distribuição sazonal da MP foi semelhante à da influenza no Brasil.^{76,77} Em coorte que utilizou dados de crianças asiáticas para estudar o efeito de condições climáticas na aquisição e *clearance* da bactéria foi encontrada uma transmissibilidade maior durante os meses mais frios e secos, sendo que o período de colonização não foi afetado pela estação. Estudos realizados nos continentes africano e norte-americano com dados de carreadores de *S. pneumoniae* também sugerem efeitos semelhantes do clima na prevalência desta bactéria.⁷⁸ Em estudo na África do Sul foi observado padrão sazonal acompanhando a atividade do vírus da influenza, que foi seguido por um pico de DPI e tuberculose pulmonar em crianças.⁷⁹ A hipótese deste risco sequencial de DP após influenza foi levantada pela primeira vez em referência à pandemia de 1918-1919, durante a qual as mortes ocorreram em geral 7-10 dias após a doença e foram atribuídas a infecção bacteriana secundária.⁸⁰ A vulnerabilidade do hospedeiro para DP após a infecção por influenza é provavelmente multifatorial, e inclui fatores imunológicos locais e sistêmicos do hospedeiro.⁸¹

A hipótese de que regiões com menor nível de desenvolvimento socioeconômico apresentariam maior taxa de incidência de MP não se

confirmou. Em países asiáticos a incidência de DPI, entre crianças com menos de cinco anos, variou de aproximadamente 204/100.000 hab, no Sri Lanka (IDH 0,757, ano 2014), a 3.058/100.000 hab, em Bangladesh (IDH 0,570, ano 2014). Em recente discussão entre especialistas, em simpósio asiático sobre DP e sua prevenção, essas diferenças foram atribuídas como representativas das diferenças nas metodologias de diagnóstico e métodos de vigilância que foram utilizados.⁸² As taxas de detecção de DPI foram consistentemente maiores em estudos que utilizaram técnicas de detecção de antígenos como aglutinação de látex e imunocromatografia ou ensaios moleculares como PCR em conjunto com cultura, especialmente para a detecção de patógenos no líquido cefalorraquidiano.^{83,84} Conclui-se que, quando novas técnicas de diagnóstico são utilizadas, as taxas de doença assemelham-se à outras regiões em desenvolvimento do mundo, como África.⁸⁵ No Brasil, apesar de técnicas de PCR já estarem disponíveis nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) de alguns estados com o propósito de vigilância, o uso destas na prática clínica ainda está reduzido a regiões mais desenvolvidas, grandes hospitais e laboratórios e hospitais- escolas de algumas universidades. A MP é provavelmente subdiagnosticada no Brasil. Assim como, muitos dos casos de meningite provavelmente bacteriana (de acordo com as características quimiocitológicas do líquido) não têm etiologia definida, principalmente devido uso prévio de antibióticos e técnicas inadequadas de coleta, transporte e processamento das amostras biológicas. No Brasil a porcentagem de meningites bacterianas com diagnóstico etiológico específico aumentou progressivamente de 36,4%, em 2005, para 53,2%, em 2013, porém continua baixa. E mesmo o quimiocitológico de líquido só foi realizado oportunamente em

65,36% dos casos em 2013, sendo que não houve aumento desse número nos últimos anos.⁸⁶ Estudo que analisou as hospitalizações por DPI, em dados do Serviço de Internação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH- SUS), de 2004 a 2006, constatou que das 3.165 hospitalizações por meningite bacteriana em apenas 41,6% o agente foi identificado.⁸⁷

Além disso, a prática médica quanto à coleta de hemocultura também varia em diferentes regiões e serviços de saúde. No estudo realizado no Instituto Adolfo Lutz em São Paulo, a inclusão do PCR na rotina diagnóstica das meningites bacterianas aumentou a detecção de pneumococo, meningococo e haemophilus em 52%, 85% e 20%, respectivamente.⁷

Importante ressaltar que o impacto do programa de vacinação sobre as taxas de incidência de MP depende de vários fatores, entre eles os sorotipos circulantes de pneumococo na comunidade, a cobertura vacinal e o tempo decorrido após a introdução da vacina. Neste contexto cabe destacar que nos dados de vigilância utilizados neste estudo não foram identificados os sorotipos de pneumococo, que possibilitaria avaliar o impacto específico da vacina sobre os sorotipos vacinais para os casos de MP.

Em nível nacional, a cobertura para as três primeiras doses da VPC10 foi de 24% em 2010, 82% em 2011, 88% em 2012 e 93% em 2013. No entanto, as taxas de cobertura diferiram por cidade, como é possível observar nos resultados do estado de SP. Não foi publicada informação sobre a cobertura para a dose de reforço administrada no segundo ano de vida. Apesar de haver diferença nos percentuais entre as UF, o dado mostrou-se satisfatório e homogêneo, sendo que apenas o Acre nos anos de 2012 e 2013 apresentou cobertura abaixo de 75%. Já na análise por microrregiões do estado de SP o

resultado foi semelhante, sendo que todas as microrregiões apresentaram cobertura vacinal acima de 75%. Isso poderia explicar o fato da cobertura vacinal não ter se mostrado estatisticamente significativa na análise pelo modelo Bayesiano para taxa de incidência de MP em menores de cinco anos, por microrregião do estado de SP.

A fonte de dados dos casos de MP foi o SINAN, que apresenta como principal limitação, ser um sistema de vigilância passiva, e depender das condições técnico-operacionais do sistema de vigilância epidemiológica e laboratorial, em cada área geográfica, para detectar, notificar, investigar e realizar testes laboratoriais específicos para a confirmação diagnóstica e etiológica dos casos de meningites bacterianas. Há subnotificação. Um estudo de vigilância de meningite em Belo Horizonte, Minas Gerais, mostrou que o SINAN não era completo, sendo que a sensibilidade estimada para todas as causas de meningite foi de 66%.⁸⁸

Outra limitação é o desenho do estudo. Estudos ecológicos avaliam como os contextos socioeconômico e ambiental podem afetar a saúde de grupos populacionais. Nesse caso, as medidas coletadas no nível coletivo são incapazes de refletir adequadamente os processos que ocorrem no nível individual. O principal risco da análise ecológica na produção da inferência causal é o de transgressão dos níveis de análise, ou seja, esperar que estimativas do efeito ecológico reflitam o efeito no nível individual. No entanto, também estão presentes outras dificuldades, tais como a colinearidade comum entre variáveis socioeconômicas e a superdispersão relativa a regiões com pequenos contingentes populacionais expostos. Apesar de indicar os fatores associados, frente à multiplicidade de resultados possíveis, a importância de

cada um deles varia de acordo com o modelo apresentado. Apesar dessas limitações, existem muitas razões para o uso dos estudos ecológicos em epidemiologia, dentre elas destacamos o baixo custo por trabalhar com dados secundários, interesse em efeitos ecológicos e senso de oportunidade.⁸⁹⁻⁹¹

A análise estatística espacial deste estudo contribuiu para compreender a distribuição da doença no país e detectar aglomerados de casos no estado de SP. Destaca-se a metodologia utilizada para avaliar a relação entre a ocorrência de MP e variáveis socioeconômicas em SP. Apesar do modelo de Poisson ser bastante utilizado em estudos para mapear doença, pode ser inadequado, em algumas aplicações, devido ao excesso de zeros nos dados, comparado com o que é esperado para o modelo, situação que foi encontrada neste estudo. No sentido de dar conta deste cenário, os modelos inflacionados de zeros, que foram introduzidos por Lambert, têm sido aplicados em diversas áreas.⁹² A sua aplicação aos dados desta pesquisa permitiu que as modelagens fossem realizadas e apresentassem resultados consistentes.

As modelagens com excesso de zeros e com estrutura espaço-temporal necessitam de métodos bayesianos, que, em geral, precisam de uma quantidade de processos inferenciais, gerando gasto de tempo computacional excessivo. Destaca-se também neste estudo, o uso do método de INLA, proposto por Rue, o qual permitiu analisar os casos de MP levando-se em conta as condições apontadas acima com um ganho computacional expressivo.⁴⁹ Esta condição permitiu que vários modelos fossem ajustados e que fossem explorados vários cenários na resolução do problema, o que não seria possível em modelagens que não incorporassem simultaneamente as contagens de zeros e a estrutura espaço-temporal.⁹²

Este estudo ainda destaca a necessidade de melhorar o investimento na capacidade diagnóstica de MP, avançar na qualificação da vigilância e registro da notificação da doença e, nas regiões mapeadas com baixa cobertura vacinal, otimizá-la.

Ainda se faz necessária a realização de estudos futuros que acompanhem o cenário de DP invasivas no país, os efeitos da introdução da VPC10 e a vigilância sobre sorotipos circulantes na população. Estudar unidades ecológicas menores também diminuiria o efeito da superdispersão relativa e facilitaria intervenções em áreas geograficamente menores e naquelas de maior risco.

7. CONCLUSÃO

1. No Brasil, no período pré-vacinação (2005-2009) as maiores taxas de incidência de MP ocorreram em crianças menores de cinco anos de idade, especialmente em menores de um ano. No período pós-vacinação (2011-2013), redução das taxas de incidência também ocorreu principalmente nesta faixa etária.
2. Ao contrário da hipótese inicial, a distribuição espacial das taxas de incidência de MP no país é mais facilmente visualizada nas UF com maior IDH.
3. O mesmo ocorreu nas microrregiões do estado de SP, onde maior riqueza mostrou-se fator de risco. Também no estado de SP, no período pré-vacinação, foram encontrados dois aglomerados, um de baixo risco, no noroeste do estado e um de alto risco, na região sudeste, que engloba a cidade de SP, sendo que após a introdução da vacinação infantil de rotina apenas o ultimo persistiu.
4. Na análise de possíveis associações das taxas de incidência de MP em menores de cinco anos, por microrregiões do estado de SP, nos períodos pré e pós-vacinação, com variáveis socioeconômicas e cobertura vacinal, pelo modelo Bayesiano a única covariável que se mostrou como fator de risco foi riqueza, no período pré-vacinação. No período pós-vacinação, esse efeito desapareceu. Os autores atribuem

esse achado a dificuldades relacionadas à capacidade diagnóstica, à vigilância e notificação de MP nas áreas estudadas.

8. ANEXOS

ANEXO A

APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **19/09/2012**, **APROVOU *ad referendum*** o Protocolo de Pesquisa nº **283/12** intitulado: **“DISTRIBUIÇÃO E ANÁLISE ESPACIAL DAS HOSPITALIZAÇÕES POR DOENÇA PNEUMOCÓCICA NO BRASIL E NO ESTADO DE SÃO PAULO NO PERÍODO DE 2007 A 2009”** apresentado pelo Departamento de MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Ana Marli Christovam Sartori

Pesquisador (a) Executante: Danise Senna Oliveira

CEP-FMUSP, 20 de Setembro de 2012.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B

CARTA DE SUBMISSÃO DE ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO

Danise Senna Oliveira <danise.oliveira@gmail.com>

**Submission Confirmation for PONE-D-17-05626 -
[EMID:1f39ba859fd7ca5b]**

PLOS ONE <em@editorialmanager.com>

12 de fevereiro de 2017 00:40

Responder a: PLOS ONE <plosone@plos.org>

Para: Danise Senna Oliveira <danise.oliveira@gmail.com>

PONE-D-17-05626

Distribution and spatial analysis of pneumococcal meningitis in São Paulo State, Brazil, in pre (2005-2009) and post (2011-2013) childhood immunization periods
PLOS ONE

Dear Prof. Oliveira,

Thank you for submitting your manuscript entitled 'Distribution and spatial analysis of pneumococcal meningitis in São Paulo State, Brazil, in pre (2005-2009) and post (2011-2013) childhood immunization periods' to PLOS ONE. Your assigned manuscript number is PONE-D-17-05626.

We will now begin processing your manuscript and may contact you if we require any further information. You will receive an update once your manuscript passes our in-house technical check; you can also check the status of your manuscript by logging into your account at <http://pone.edmgr.com/>. If you have any inquiries or other comments regarding this manuscript please contact plosone@plos.org.

We'd like to learn more about how you find and share articles. Do you use social media (such as Facebook, Twitter, blogs, etc.) to discover new research in your field?

Yes, I use social media to find and share new research. <http://surveys.plos.org/s3/pONEausocialmedia?answer=FindShareSM>

Yes, I use social media to find new research, but I don't share research over social media myself. <http://surveys.plos.org/s3/pONEausocialmedia?answer=FindSM>

No, I don't use social media to find or share new research. <http://surveys.plos.org/s3/pONEausocialmedia?answer=NoSocialMedia>

Thank you for your support of PLOS ONE.

Kind regards,
PLOS ONE

9. REFERÊNCIAS

1. Pneumoaction. [Homepage na internet] 2016 [acessado em 6 jun 2016]. Disponível em: <http://www.preventpneumo.org>.
2. Konradsen HB, Kaltoft MS. Invasive pneumococcal infections in Denmark from 1995 to 1999: epidemiology, serotypes, and resistance. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:358-65.
3. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:871-99.
4. World Health Organization (WHO). Immunization, Vaccines and Biologicals - Research and Development. [Homepage na internet] 2011 August 8 [acessado em 4 set 2015] Disponível em: <http://www.who.int/immunization/research/en/>.
5. Alderson MR. Status of research and development of pediatric vaccines for *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine*. 2016;34:2959-61.
6. United Nations (UN). List of least developed countries. [Homepage na internet] 2010 [acessado em 20 aug 2012]. Disponível em: <http://www.unohrls.org/en/home/>.
7. Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Salgado MM, Shhutt KA, Carvalhanas TR, et al. Incorporation of real-time PCR into routine public health surveillance of culture negative bacterial meningitis in São Paulo, Brazil. *PLoS One*. 2011;6:e20675.
8. Wu HM, Cordeiro SM, Harcourt BH, Carvalho M, Azevedo J, Oliveira TQ, et al. Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* meningitis diagnosis. *BMC Infect Dis*. 2013;13:26.
9. Ministério da Saúde. Meningite - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. [Homepage na internet] 2015 [acessado em 14 jun 2015]. Disponível em: <http://www.portalsinan.saude.gov.br/>.
10. DATASUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS. [Homepage na internet] 2016 [acessado em 12 ago 2016]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/hospitalares/sihsus>.
11. Bittencourt SA, Camacho LA, Leal MoC. [Hospital Information Systems and their application in public health]. *Cad Saude Publica*. 2006;22:19-30.
12. Fundação Oswaldo Cruz. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Vol 1. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
13. Fundação Oswaldo Cruz. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Vol 2. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
14. Nuckols JR, Ward MH, Jarup L. Using geographic information systems for exposure assessment in environmental epidemiology studies. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1007-15.
15. Santos SM, Barcellos C, Carvalho MS, Flôres R. [Spatial clusters detection of violent deaths in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 1996]. *Cad Saude Publica*. 2001;17:1141-51.

16. Nascimento LF, Batista GT, Dias NW, Catelani CS, Becker D, Rodrigues L. [Spatial analysis of neonatal mortality in Paraíba Valley, Southeastern Brazil, 1999 to 2001]. *Rev Saude Publica*. 2007;41:94-100.
17. Mukai Ade O, Alves Kde S, Nascimento LF. Spatial analysis of hospitalizations for pneumonia in the Vale do Paraíba region of Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35:753-58.
18. Andrade AL, Silva SA, Martelli CM, Oliveira RM, Morais Neto OL, Siqueira Junior JB, et al. Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil. *Cad Saude Publica*. 2004;20:411-21.
19. World Health Organization (WHO). Immunization coverage. [Homepage na internet] 2015 [acessado 2017 February 2] Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>.
20. International Vaccine Access Center. State of PCV Use and Impact Evaluations. In. *A strategic gap analysis of the global evidence from published and ongoing impact studies evaluating routine PCV use*: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; [Documento na internet] 2016 March [acessado em 12 jan 2017]. Disponível em: http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/PCVImpactGapAnalysis_MAR2016_FINAL_public.pdf
21. Ministério da Saúde. Indicadores e dados básicos - Brasil - 2012. [Homepage na internet] 2012; [acessado 17 nov 2015] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2012/matriz.htm>.
22. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377:1778-97.
23. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação-geral do Programa Nacional de Imunizações. Proposta para Introdução da Vacina Pneumocócica 10-valente (conjugada) no Calendário Básico de Vacinação da Criança. Incorporação março-2010. Brasília, fevereiro de 2010. p 1-18.
24. Ministério da Saúde. Nota informativa 149, de 2015 CGPNI/DEVIT/SVS/MS Informa as mudanças no Calendário Nacional de Vacinação para o ano de 2016. [Homepage na internet] 2015 [acessado em 12 nov 2015]. Disponível em: http://www.cvpvacinas.com.br/pdf/nota_informativa_149.pdf
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estados@ - Estatísticas Estaduais, São Paulo. [Homepage na internet] 2010 [acessado em 4 nov 2012]. Disponível em; <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=sp>
26. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Calendário de Vacinação para o estado de São Paulo - 2016. [Homepage na internet] 2016 [acessado em 12 nov 2016]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/imunizacao/doc/calendario16_vacinacao.pdf
27. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable

- Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:S66-76.
28. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):464-471.
 29. Grijalva CG, Griffin MR. Population-based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7:83-95.
 30. Ministério da Saúde. Imunizações Cobertura – desde 1994. Notas Técnicas. [Homepage na internet] 2016; [acessado em 6 jun 2016]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/pni/Imun_cobertura_desde_1994.pdf.
 31. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. [Internet] 2013 [acessado em 25 ago 2014]. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/>.
 32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010. [Homepage na internet] 2011 [acessado em 4 set 2012]. Disponível em: <http://censo2010.ibge.gov.br/>.
 33. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE). Índice Paulista de Responsabilidade Social (IPRS). [Homepage na internet] 2010 [acessado em 4 set 2012]. Disponível em: <http://indices-ilp.al.sp.gov.br/>.
 34. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Índice de Desenvolvimento Humano. [Homepage na internet] 2016; [acessado em 4 set 2012]. Disponível em: <http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0.html>.
 35. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS), Brasil. [Homepage na internet] 2011 [acessado em 22 jun 2012]. Disponível em: www.datasus.gov.br.
 36. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [Homepage na internet] Censo 2000. [acessado em 4 set 2012]. Disponível em: www.ibge.gov.br.
 37. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS), Brasil. [Homepage na internet] Informações de saúde - estatísticas vitais. [acessado em 18 out 2015]. Disponível em : <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6936&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nv>.
 38. Poidevin D. *La Carte Moyen D'Action*. 1a ed. Paris: Ellipses; 1999.
 39. Martinelli M. *Curso de Cartografia Temática*. 1a ed. São Paulo: Contexto; 1991.
 40. Martinelli M. *Mapas da Geografia e Cartografia Temática*. 1a ed. São Paulo: Contexto; 2003.
 41. Barrozo LV. Técnicas em geografia da saúde. In: Venturi LAB, ed. *Geografia: práticas de campo, laboratório e sala de aula*. São Paulo: Sarandi; 2011:287-308.

42. QGIS Geographic Information System [Internet]. 2.2 Valmie [computer program]. Version 2.6.1: Open Source Geospatial Foundation Project; 2014.
43. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [Homepage na internet] Mapas. [acessado em 9 jun 2015]. Disponível em: www.mapas.ibge.gov.br.
44. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med*. 1995;14:799-810.
45. Coulston JW, Riitters KH. Geographic analysis of forest health indicators using spatial scan statistics. *Environ Manage*. 2003;31:764-73.
46. Santos Neto M, Yamamura M, Garcia MC, Popolin MP, Rodrigues LBB, Chiaravalloti Neto F, et al. Pulmonary tuberculosis in São Luis, State of Maranhão, Brazil: space and space-time risk clusters for death (2008-2012). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:69-76.
47. Lucena SEF, Moraes RM. Detecção de agrupamentos espaço-temporais para identificação de áreas de risco de homicídios por arma branca em João Pessoa, PB. *Bol Ciênc Geod*. 2012; 18:605-23.
48. Blangiardo M, Cameletti M, Baio G, Rue H. Spatial and spatio-temporal models with R-INLA. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2013;4:33-49.
49. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. In. Vol 71: *J Roy Stat Soc*; 2009:319-392.
50. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna [computer program]. Version 3.2.1. Vienna, Austria; 2015.
51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). [Homepage na internet] Consulta Medicamentos. [acessada em 5 jan 2017]. Disponível em: <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351301929200860/>.
52. Hirose TE, Maluf EM, Rodrigues CO. Pneumococcal meningitis: epidemiological profile pre- and post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:130-5.
53. Andrade AL, Minamisava R, Policena G, Cristo EB, Domingues CM, de Cunto Brandileone, et al. Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: A time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:285-92.
54. Grando IM, Moraes C, Flannery B, Ramalho WN, Horta MA, Pinho DL, et al. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children up to two years of age in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2015;31:276-84.
55. Verani JR, Domingues CM, de Moraes JC, Group BPCVES. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2015;33:6145-48.
56. Hsu K, Pelton S, Karumuri S, Heisey-Grove D, Klein J, Epidemiologists MDoPH. Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:17-23.

57. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2009;360:244-56.
58. Roche P, Krause V, Cook H, Bartlett M, Coleman D, Davis C, et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2005. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2007;31:86-100.
59. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis*. 2009;49:205-12.
60. Center for Disease Control (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54):893-7.
61. Haber M, Barskey A, Baughman W, Barker L, Whitney CG, Shaw KM, et al. Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: a quantitative model. *Vaccine*. 2007;25:5390-8.
62. Cabaj JL, Nettel-Aguirre A, MacDonald J, Vanderkooi OG, Kellner JD. Influence of Childhood Pneumococcal Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease in Adults With Underlying Comorbidities in Calgary, Alberta (2000-2013). *Clin Infect Dis*. 2016;62:1521-6.
63. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011;378:1962-73.
64. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10:e1001517.
65. Jarovsky D, Brandileone MCC, Almeida SCG, Almeida RJS, Morais JC, Almeida FJ, et al. PCV10 impact on *Streptococcus pneumoniae* serotypes distribution: a seven-year hospital-based surveillance study in invasive pneumococcal disease. In: 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Leipzig, Germany, 2015.
66. Brandileone MCC, Almeida SCG, Zanella RC, Guerra MLLS, Bokermann S, Prado LS, et al. Effect of PCV10 vaccination on pneumococcal serotypes in Brazil using the national pneumococcal laboratory network surveillance. In: 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD-9). Hyderabad, India; 2014.
67. Pan American Health Organization (PAHO). Informe Regional de SIREVA II, 2009: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. [Homepage na internet] 2009; [acessado em 5 jan 2017]. Disponível em:
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5461%3A2011-sireva-ii-sistema-redes-vigilancia-agentes-responsables-neumonias-meningitis-bacterianas&catid=3612%3Alaboratory-services-contents&Itemid=3953

68. dos Santos SR, Passadore LF, Takagi EH, Fujii CM, Yoshioka CR, Gilio AE, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine*. 2013;31:6150-4.
69. Caierão J, Hawkins P, Sant'anna FH, da Cunha GR, d'Azevedo PA, McGee L, et al. Serotypes and genotypes of invasive *Streptococcus pneumoniae* before and after PCV10 implementation in southern Brazil. *PLoS One*. 2014;9:e111129.
70. Moreira M, Cintra O, Harriague J, Hausdorff WP, Hoet B. Impact of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian routine childhood national immunization program. *Vaccine*. 2016;34:2766-78.
71. Hausdorff WP, Hanage WP. Interim results of an ecological experiment - Conjugate vaccination against the pneumococcus and serotype replacement. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:358-74.
72. de O Menezes AP, Campos LC, dos Santos MS, Azevedo J, Dos Santos RC, Carvalho Mda G, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000-2007. *Vaccine*. 2011;29:1139-44.
73. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol*. 2006;5:123-9.
74. Haddy RI, Perry K, Chacko CE, Helton WB, Bowling MG, Looney SW, et al. Comparison of incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among children before and after introduction of conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:320-3.
75. Swartz MN. Bacterial meningitis--a view of the past 90 years. *N Engl J Med*. 2004;351:1826-8.
76. Ministério da Saúde. Portal da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Influenza: Monitoramento até a semana epidemiológica 52. [Homepage na internet] 2015; [acessado em 14 fev 2016]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/04/Boletim-Epidemiol--gico-Influenza-SE52-2015-completo.pdf>.
77. Ministério da Saúde. Portal da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Influenza: Monitoramento até a semana epidemiológica 49. [Homepage na internet] 2015; [acessado em 14 fev 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/19/Boletim-Epidemiol--gico-Influenza-SE49-2014.pdf>.
78. Numminen E, Chewapreecha C, Turner C, Goldblatt D, Nosten F, Bentley SD, et al. Invasive bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1193-9.
81. Haynes L, Szaba FM, Eaton SM, Kummer LW, Lanthier PA, Petell AH, et al. Immunity to the conserved influenza nucleoprotein reduces susceptibility to secondary bacterial infections. *J Immunol*. 2012;189:4921-9.

82. Wijesinghe PR. Invasive pneumococcal disease (IPD) surveillance in South-East Asia region: successes and challenges. [Internet]. Paper presented at: South Asia symposium on pneumococcal disease and the promise of vaccines; March 9th, 2014; Hyderabad, India. [acessado em 11 jan 2017]. Disponível em: http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/ISPPD9-SouthAsiaSymposium/Pushpa_Wijesinghe_SEARO.pdf.
83. Jaiswal N, Singh M, Thumburu KK, Bharti B, Agarwal A, Kumar A, et al. Burden of invasive pneumococcal disease in children aged 1 month to 12 years living in South Asia: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9:e96282.
84. Kennedy WA, Chang SJ, Purdy K, Le T, Kilgore PE, Kim JS, et al. Incidence of bacterial meningitis in Asia using enhanced CSF testing: polymerase chain reaction, latex agglutination and culture. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1217-26.
85. Moïsi JC, Saha SK, Falade AG, Nianpop-Lafourcade BM, Oundo J, Zadi AK, et al. Enhanced diagnosis of pneumococcal meningitis with use of the Binax NOW immunochromatographic test of *Streptococcus pneumoniae* antigen: a multisite study. *Clin Infect Dis*. 2009;48 Suppl 2:S49-56.
86. Ministério da Saúde. Portal da Saúde: Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica da doença meningocócica, Brasil, 2007-2013. [Homepage na internet] 2016; [acessado em 12 set 2016]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/29/2016-015---DM.pdf>
87. Novaes HM, Sartori AM, Soares PC. Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004 - 2006. *Rev Saude Publica*. 2011;45:539-47.
88. Werneck CM. Vigilância das meningites na Região Metropolitana de Belo Horizonte, MG, 1999: o uso dos sistemas de informação em saúde e o método da captura-recaptura na estimação da incidência e da subnotificação. Belo Horizonte, Minas Gerais. Tese [Doutorado em Medicina Tropical]- Universidade Federal de Minas Gerais; 2002. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/ECJS-7SVH3A>.
89. Silva A. *Sistemas de informações geo-referenciadas: conceitos e fundamentos*. Campinas: Editora da Unicamp; 2003.
90. Assunção R. *Estatística espacial com aplicações em epidemiologia, economia e sociologia*. São Carlos: Associação Brasileira de Estatística; 2001.
91. Morgenstern, H. Ecologic studies. In: *Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
92. Lambert D. Zero-Inflated Poisson Regression, with an Application to Defects in Manufacturing. *Technometrics*. 1992;34:1-14.