Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Efetividade da vacina conjugada contra o
meningococo C em menores de dois anos**

Mônica Tilli Reis Pessoa Conde

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública da Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo
2014

Efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C em menores de dois anos

Mônica Tilli Reis Pessoa Conde

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida **exclusivamente** para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da Tese.

Este trabalho contou com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP) (Processo. nº 2013/03121-3).

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.”

(Chico Xavier)

DEDICATÓRIA

A **Deus** e a **Nossa Senhora Desatadora dos Nós**, por terem me provido a força, a saúde e paciência necessárias e a benção de ter realizado esta Tese.

Ao meu marido **Kleber**, companheiro de uma vida toda, em todos os momentos, sempre tentando realizar os meus sonhos e de todos da nossa família.

Aos meus filhos **Flávio** e **Lucas**, para que sempre busquem o conhecimento e o aperfeiçoamento em suas vidas.

Aos meus pais **Vitor** e **Herotides**, agradeço a educação e os ensinamentos que me deram, mostrando como é importante lutar por aquilo que se deseja.

Aos **anjos** da minha família que nos momentos difíceis estão sempre presentes: **Denise, Silvia, Wilma, Arnaldo, Solange, Marcos, Marcelo, Alfredo, Isabela, Daniel e Helena**.

À **Dina**, saudades de seus ensinamentos eternos e infinitos sobre a vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor **Eliseu Alves Waldman**, pela orientação e ajuda incansável durante os quatro anos que me dediquei a esta Tese, sempre com seu brilhantismo, profissionalismo, calma, paciência eterna e um bom humor inabalável.

A minha “irmã” **Eliana de Fátima Paulo** pela ajuda de sempre, pela presença do começo ao fim desta pesquisa, dando o seu melhor e disponibilizando seu precioso tempo para o trabalho de campo.

A **Maria Aparecida Pacheco** (*in memoriam*), **Lidia Rodrigues de Oliveira Silva** e **Antonio Cruz** por serem excelentes profissionais com todos os que os cercaram e por terem trabalhado nesta pesquisa com toda aplicação e empenho.

À minha querida amiga **Rachel Maria Borelli Paradella Fernandes** por ter trabalhado durante anos com toda dedicação e perfeição na vigilância das meningites do município de São Paulo; e pela generosidade com que me cedeu todo o seu conhecimento e ajudou na busca dos dados desta tese.

À minha querida amiga **Silvia Silva de Oliveira** que com toda energia contribui diariamente na vigilância das meningites e no meu crescimento pessoal e profissional.

Aos professores da banca de qualificação e defesa que muito colaboraram para o aprimoramento deste trabalho: **Ana Paula Sayuri Sato**, **Ana Marli Christovam Sartori**, **Ana Paula Silva de Lemos**, **Dirce Maria**

Trevisan Zanetta, Fredi Alexander Diaz Quijano, Marta Heloísa Lopes, Rita de Cássia Barradas Barata e Victor Wünsch Filho.

Às minhas **equipes de elite** e queridos **amigos e amigas** das DAT/CCD: **Respiratórias** (Ana Beatriz Pagliaro Amorim, Ayako Oda, Cinthya Luzia Cavazzana, Romualdo Osório Correia, Sabrina Brum Moretti); **Doenças Transmitidas por Alimentos** (Eliana Izabel Pavanello, Gabriela Akemi Kamioka, Geraldine Madalosso, Nídia Pimenta Bassit e Sonia Cristina Zeferino de Souza) e **Núcleo Municipal de Infecção Hospitalar** (Ingrid Neubauer Weber, Maria Ângela Kfoury Gatti Tênis, Maria do Carmo Souza, Milton Soibelman Lapchik, e Valquiria Oliveira de Carvalho Brito). Agradeço a ajuda, o apoio e a compreensão que recebi de todos vocês!

A minha querida amiga **Patricia Carla Pirajibe Burihan**, que revisou esta tese com toda dedicação, paciência e boa vontade.

À equipe da Subgerência de Imunização, em especial para **Maria Ligia Bacciotte Ramos Nerger** e **José Elisiomar Silva de Santana** por terem, gentilmente, em meio a tantas tribulações, providenciado os dados de imunização necessários para a complementação desta tese.

À **Ana Paula Silva de Lemos** e **Claudio Tavares Sacchi**, pesquisadores do Instituto Adolfo Lutz, pelo compartilhamento contínuo de seus conhecimentos com todos os que os cercam, e por engrandecerem a saúde pública do nosso País.

A gerência do CCD, **Rosa Maria Dias Nakazaki, Ana Maria Bara Bresolin** e **Luiz Claudio Ferreira Espindola**, por terem facilitado tudo que foi possível e terem apoiado esta pesquisa.

Às coordenadoras de COVISA, **Inês Suarez Romano, Rejane Calixto Alves** e **Wilma Tiemi Morimoto**, o meu agradecimento por terem

consentido que esta pesquisa fosse realizada com os dados do município de São Paulo.

À minha querida amiga **Elaine Rodrigues Barros**, obrigada por contagiar o meu dia-a-dia com sua alegria, coragem e sabedoria.

A todos aqueles que em algum momento me apoiaram nesta pesquisa.

Conde MTRP. Efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C em menores de dois anos. [Tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2014.

RESUMO

Objetivo: Estimar o impacto da vacina conjugada contra o meningococo C (VCMC), na incidência e mortalidade, nas coortes de nascidos com e sem indicação de vacinação, no município de São Paulo (MSP); e estimar a efetividade direta da VCMC segundo esquema do Programa Nacional de Imunização. **Métodos:** O impacto foi avaliado por **estudo descritivo**, abrangendo casos de doença meningocócica (**DM**) notificados ao MSP, de 1998 a 2012. A definição de caso é a adotada pelo Ministério da Saúde. Descreveu-se o comportamento da DM no MSP para todo período e analisou-se a tendência da incidência e mortalidade da DM global e por faixa etária de 2008 a 2012, utilizando o modelo de Poisson. O impacto da VCMC foi analisado por meio das razões de taxas de incidência e mortalidade nos períodos anterior e posterior a introdução da VCMC. Estimou-se a fração prevenida na população (FPP) para mensurar o impacto, comparando-se taxas de incidência e mortalidade globais da DM, por faixa etária e **sorogrupo C**, de 2012 com as de 2009. Para estimativa da efetividade da VCMC utilizou-se estudo de **caso-controle** de base populacional, com quatro controles para cada caso, pareado pela área de residência dos casos. Casos e controles foram selecionados entre nascidos a partir de janeiro/2009. Casos eram aqueles com DM pelo sorogrupo C confirmado por cultura e/ou reação em cadeia de polimerase em tempo real, de 2011 a 2013, internados em hospitais do MSP, notificados à vigilância do município. Controles foram selecionados entre crianças residentes na vizinhança dos casos, sem história de DM. A efetividade da vacina foi estimada pela fórmula $(1 - \text{odds ratio para vacinação})$. As *odds ratios* (OR) não ajustadas e ajustadas e respectivos intervalos de confiança ($IC_{95\%}$) foram estimados por regressão

logística condicional múltipla. A associação entre ser vacinado com VCMC e a variável dependente, DM pelo sorogrupo C, foi mensurada pela estimativa da OR após ajuste para potenciais confundidores. **Resultados:** O impacto da VCMC na incidência da DM por todos os sorogrupos, mensurado pela FPP foi de 62,7%, 69,6% e 61,4% para, respectivamente menores um, um e dois anos; na DM pelo sorogrupo C de 81,6% e 67,9% para menores de dois anos e de dois a três anos. Houve impacto na taxa de mortalidade global da DM medido pela FPP de 86,2% e 77,8% respectivamente para menores de dois anos e de dois a três anos e na mortalidade da DM pelo sorogrupo C a FPP foi de 84,2% para menores de quatro anos. A efetividade da VCMC foi de 97,7% (IC_{95%}:99,6%-89,6%) ajustada para idade, número de pessoas no quarto da criança e renda familiar. **Conclusões:** A estratégia brasileira com a VCMC resultou em elevado impacto nas coortes de nascidos com indicação de vacinação, mais acentuado nas taxas de mortalidade, sugerindo que a vacina confere não só proteção para a doença, mas também para formas mais graves. A VCMC foi altamente efetiva na faixa etária alvo.

Palavras chave: Doença meningocócica; vacina; efetividade.

Conde MTRP. Efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C em menores de dois anos/ Effectiveness of conjugate vaccine against meningococcus C in under two years. [Thesys]. São Paulo (BR). São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2014.

ABSTRACT

Objective: To assess the impact of meningococcal C conjugate vaccine (MCCV), to estimate incidence and mortality rates of meningococcal disease (MD) in birth cohorts recommended and not recommended for vaccination and to measure direct vaccine effectiveness of the National Vaccination Program immunization schedule. **Methods:** We assessed the impact of MCCV in a **descriptive study** including cases of MD reported in the city of Sao Paulo, Brazil, from 1998 to 2012. We used the standard case definition recommended by the Brazilian Ministry of Health for MD reporting. We assessed changes in the disease epidemiology in the city for the entire study period and estimated incidence and mortality rates of MD (overall and by age group) from 2008 to 2012 using Poisson regression models. We conducted an impact analysis of MCCV by comparing incidence and mortality rates of MD before and after vaccine introduction. We also estimated the population prevented fraction (PPF) by comparing incidence and mortality rates of MD between 2009 and 2012 in the entire population and by age group and **serogroup C**. To measure vaccine effectiveness, we carried out a population-based **case-control study** matched for area of residence with a 4-to-1 ratio of controls to cases. Cases and controls were selected among children born from January 2009. Cases were those children admitted to the city's hospitals who were diagnosed with MD serogroup C (MDC) confirmed by culture and/or real-time polymerase chain reaction and reported to the surveillance system from 2011 to 2013. Controls were selected among children with no history of MD from neighboring areas of cases. We calculated vaccine effectiveness using the formula $(1 - \text{odds ratio [OR]})$ for

vaccination) and estimated crude and adjusted ORs and related 95% confidence intervals (95% CI) by conditional multiple logistic regression. We assessed the association between MCCV vaccination and MDC the dependent variable by estimating OR after adjustment for the potential confounders. **Results:** There was an impact of MCCV on the incidence of MD in all serogroups, the PPF among children under age one, age one, and age two were 62.7%, 69.6%, and 61.4%, respectively; and in serogroup C, the PPF in children under age two and age two to three were 81.6% and 67.9%. There was also an impact on the overall mortality rate of MD, the PPF in children under age two and age two to three were 86.2% and 77.8%; and on mortality of MDC, the PPF was 84.2% in children under age four. MCCV effectiveness in children was 97.7% (95% CI 99.6%–89.6%) after adjusting for age, number of persons per room, and household income. **Conclusions:** The MCCV strategy implemented in Brazil had a high impact on birth cohorts recommended for vaccination. This impact was more pronounced on mortality rates, which suggests that, in addition to preventing disease, MCCV can prevent more severe forms of MD. MCCV proved highly effective in the age groups targeted.

Descriptors: Meningococcal disease; vaccine; effectiveness

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	28
1.1. ASPECTOS RELATIVOS AO AGENTE.....	28
Fenotipagem e Genotipagem.....	30
1.2. PATOGENIA.....	31
1.3. ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS.....	33
1.4. COMPORTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO.....	34
Doença meningocócica no Brasil e Município de São Paulo	38
Fatores de Risco.....	39
Estado de Portador	40
1.5. PREVENÇÃO E CONTROLE	42
Quimioprofilaxia	42
Vacinas	42
2. HIPÓTESE.....	49
3. OBJETIVOS.....	50
4. MÉTODOS.....	51
4.1. TIPO DE ESTUDO.....	51
4.2. ÁREA DE ESTUDO	51
4.3. IMUNOBIOLOGICO UTILIZADO E O ESQUEMA VACINAL	52
4.4. ANÁLISE DE IMPACTO DA VCMC	53
Tipo de Estudo.....	53
População e Período de Estudo	53
Definições e Conceitos	53
Variáveis de Estudo	54
Organização e Manejo do Banco de Dados.....	54
Análises dos Dados	55
4.5. ESTIMATIVA DA EFETIVIDADE	57
Tipo de Estudo.....	57
População e Período de Estudo	58
Definições e Conceitos	58

Critérios de Inclusão e de Exclusão dos Casos	59
Critérios de Inclusão e Exclusão dos Controles.....	59
Procedimentos de Seleção dos Casos	60
Procedimento de Seleção dos Controles.....	60
Fontes de Dados para os Casos.....	61
Variáveis de Estudo	61
Cálculo do Tamanho da Amostra.....	62
Instrumento de Coleta de Dados	62
Manual de Atividades de Campo	63
Estudo Piloto.....	63
Organização e Manejo do Banco de Dados.....	63
Análise de Dados.....	64
5. RESULTADOS.....	67
5.1. DOENÇA MENINGOCÓCICA NO MSP.....	67
5.2. IMPACTO DA VCMC NO MSP	75
5.3. ESTIMATIVA DA EFETIVIDADE	113
6. DISCUSSÃO.....	132
7. CONCLUSÕES.....	147
8. REFERÊNCIAS	148
9. ANEXOS / APÊNDICES	160
9.1. ANEXO 1 - IMUNOBIOLÓGICO UTILIZADO NO BRASIL E VIA DE ADMINISTRAÇÃO.....	160
9.2. ANEXO 2 – ANUÊNCIA DA COORDENAÇÃO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE	163
9.3. ANEXO 3 – TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR	164
9.4. ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	165
9.5. APÊNDICE 1 – QUESTIONÁRIO DOS CASOS	167
9.6. APÊNDICE 2.....	183
9.7. APÊNDICE 3.....	184
9.8. APÊNDICE 4.....	185

9.9.	APÊNDICE 5.....	186
9.10.	APÊNDICE 6	187
10.	CURRICULUM LATTES.....	188

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

API	Avaliação do Programa de Imunização
CCD	Centro de Controle de Doenças
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
CIEF	Contraímunoeletroforese
COVISA	Coordenação de Vigilância em Saúde
CRIE	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
CV	Cobertura vacinal
DA	Distrito Administrativo
DM	Doença meningocócica
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
DP	Desvio padrão
ESP	Estado de São Paulo
FPP	Fração prevenida na população
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IPVS	Índice Paulista de Vulnerabilidade Social
IVAS	Infecção de vias aéreas superiores
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MLST	<i>Multilocus Sequence typing</i>
MS	Ministério da Saúde
MSP	Município de São Paulo
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR-RT	<i>Reação em Cadeia de Polimerase em tempo real</i>
PME	Proteínas de Membrana Externa
PNI	Programa Nacional de Imunização
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
RT	Razão de taxas

RR	Risco Relativo
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SBA	Anticorpo bactericida sérico
SES	Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SMS	Secretaria da Saúde do Município de São Paulo
SUVIS	Supervisão de Vigilância em Saúde
TT	Toxóide tetânico
VCMC	Vacina conjugada contra o meningococo C
VQCM	Vacina quadrivalente conjugada contra o meningococo
VQPS	Vacina quadrivalente polissacarídica
UN	<i>United Nations Organization</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Representação esquemática dos casos de doença meningocócica, notificados à vigilância da doença meningocócica. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	67
Figura 2.	Taxas de incidência*, mortalidade* e a letalidade da doença meningocócica. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	72
Figura 3.	Taxas de incidência* da doença meningocócica segundo o sorogrupo da <i>Neisseria meningitidis</i> . Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	74
Figura 4.	Distribuição de casos de doença meningocócica segundo o ano e mês de início dos sintomas para todas as faixas etárias (A) , em menores de cinco anos (B) e em menores de cinco anos para casos confirmados para o sorogrupo C (C) . Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	76
Figura 5.	Taxas de incidência* da doença meningocócica, segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	77
Figura 6.	Taxas de incidência* da doença meningocócica na faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	78

Figura 7.	Taxas de incidência e razão de taxas da doença meningocócica por semestre na faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	80
Figura 8.	Taxas de incidência* da doença meningocócica segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	84
Figura 9.	Taxas de incidência* da doença meningocócica na faixa etária de menores de cinco anos, segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	85
Figura 10.	Taxas de incidência* da doença meningocócica pelo sorogrupo C segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	86
Figura 11.	Taxas de incidência* da doença meningocócica pelo sorogrupo C na faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	87
Figura 12.	Taxas de incidência* e razão de taxas da DM por semestre na faixa etária de menores de cinco anos e sorogrupo C. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	89
Figura 13.	Taxas de incidência* da doença meningocócica na faixa etária de menores de cinco anos e sorogrupo C, segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	93

Figura 14.	Taxas de mortalidade * da doença meningocócica segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	95
Figura 15.	Taxas de mortalidade * da doença meningocócica na faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	96
Figura 16.	Taxas de mortalidade* e razão de taxas da doença meningocócica por semestre na faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	98
Figura 17.	Taxas de mortalidade* da doença meningocócica, segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	101
Figura 18.	Taxas de mortalidade* da doença meningocócica na faixa etária de menores de cinco, segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	102
Figura 19.	Taxas de mortalidade* da doença meningocócica pelo sorogrupo C, segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	103
Figura 20.	Taxas de mortalidade* da doença meningocócica pelo sorogrupo C em faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	104

Figura 21.	Taxas de mortalidade* e razão de taxas da doença meningocócica por semestre na faixa etária de menores de cinco anos e sorogrupo C, Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	106
Figura 22.	Taxas de mortalidade* da doença meningocócica pelo sorogrupo C na faixa etária de menores de cinco anos, segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	109
Figura 23.	Taxas de incidência* da doença meningocócica pelo sorogrupo B segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	111
Figura 24.	Taxas de incidência* da doença meningocócica pelo sorogrupo B na faixa etária de menores de cinco anos, Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	112
Figura 25.	Taxas de mortalidade* da doença meningocócica pelo sorogrupo B, segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	113
Figura 26	Representação esquemática dos casos incluídos no estudo. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	114

Figura 27 Distribuição dos casos de doença 117
meningocócica incluídos no estudo por
distrito administrativo de 2010 a 2013 (A),
taxas de incidência* em menores de cinco
anos e sorogrupo C**, segundo o distrito
administrativo nos anos de 2011 (B) e 2012
(C). Município de São Paulo (SP), de 2010 a
2012.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Casos de doença meningocócica, conforme evolução (cura ou óbito), segundo o período e critério diagnóstico. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	68
Tabela 2.	Características da doença meningocócica. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	70
Tabela 3.	Taxas anuais médias de incidência* da doença meningocócica, segundo áreas homogêneas **. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	71
Tabela 4.	Taxas anuais médias de mortalidade* da doença meningocócica segundo áreas homogêneas **. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	73
Tabela 5.	Taxas de incidência* da doença meningocócica (todos os sorogrupos) por faixa etária, estimativas das razões de taxas e da fração prevenida na população, comparando os períodos anterior e posterior à introdução da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	82

Tabela 6.	Taxas de incidência* da doença meningocócica pelo sorogrupo C e faixa etária, estimativas das razões de taxas e da fração prevenida na população, comparando os períodos anterior e posterior à introdução da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), 2008-2012.	91
Tabela 7.	Taxas de mortalidade* da doença meningocócica (todos os sorogrupos) por faixa etária, estimativas das razões de taxas e da fração prevenida na população, comparando os períodos anterior e posterior à introdução da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	99
Tabela 8.	Taxas de mortalidade* da doença meningocócica pelo sorogrupo C, segundo a faixa etária, e estimativas das razões de taxa e da fração prevenida na população, comparando os períodos anterior e posterior à introdução da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), 2008 a 2012.	107
Tabela 9.	Coberturas vacinais da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), 2010 a 2012.	110
Tabela 10.	Características sociodemográficas dos casos e dos controles da pesquisa. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	119

Tabela 11.	Características de moradia dos casos e controles da pesquisa. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	120
Tabela 12.	Características pessoais e antecedentes dos casos e controles da pesquisa. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	121
Tabela 13.	Morbidades referidas dos casos e controles da pesquisa. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	122
Tabela 14.	Dados de vacinação dos casos e controles da pesquisa. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	124
Tabela 15.	Ano de nascimento dos casos e controles da pesquisa segundo o estado vacinal. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	125
Tabela 16.	Características dos casos e controles da pesquisa segundo o estado vacinal. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	126
Tabela 17.	Características da população total da pesquisa segundo o estado vacinal. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	127
Tabela 18.	Estimativa da efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	128

Tabela 19.	Estimativa da efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C, segundo o número de doses. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	129
Tabela 20.	Características dos casos de falha vacinal da pesquisa. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.	131
Tabela 21.	Taxas de incidência e mortalidade brutas* e padronizadas*. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	183
Tabela 22.	Letalidade (%) dos casos de doença meningocócica confirmados para o sorogrupo C. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	184
Tabela 23.	Taxas de incidência * de doença meningocócica segundo o sorogrupo da <i>Neisseria meningitidis</i> identificado. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	185
Tabela 24.	Taxas de incidência* da DM pelo sorogrupo B segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	186
Tabela 25.	Taxas de mortalidade * da DM pelo sorogrupo B segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.	187

1. INTRODUÇÃO

As meningites bacterianas, entre as quais se destaca aquela causada pela *Neisseria meningitidis*, constituem um sério problema global à saúde. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que ocorram, aproximadamente, 1,2 milhões de casos e 135.000 mortes relacionadas à doença meningocócica (DM) por ano (TAN et al., 2010). Apesar da terapia antimicrobiana efetiva e dos avanços nos cuidados intensivos, a letalidade varia de cinco a dez por cento nos países desenvolvidos, com níveis mais elevados entre aqueles em desenvolvimento (JÓDAR et al., 2002). Entre dez e vinte por cento dos sobreviventes desenvolvem sequelas permanentes, como epilepsia, retardo mental ou deficiências neurossensoriais e amputações (TZENG e STEPHENS, 2000; JÓDAR et al., 2002).

Recentemente, a introdução de novas vacinas (polissacarídicas e conjugadas) tem mudado a epidemiologia da doença meningocócica (HARRISON, 2006).

1.1. ASPECTOS RELATIVOS AO AGENTE

A *Neisseria meningitidis* é uma bactéria Gram-negativa β -proteobactéria e membro da família bacteriana Neisseriaceae. Existem 12 sorogrupos de *Neisseria meningitidis* baseados na estrutura polissacarídica da cápsula (HARRISON et al., 2013), mas somente seis deles (A, B, C, W, X e Y)¹ estão mais frequentemente associados à doença que ameaça a vida, com o poder de causar surtos e epidemias (STEPHENS et al., 2007).

¹ A nomenclatura do sorogrupo W-135 foi substituída por W (HARRISON et al., 2013)

A cápsula de natureza polissacarídica do sorogrupo A é composta por N-acetil-D-manosamina-1-fosfato (HARRISON, 2006), e a dos sorogrupos B, C, W e Y por ácido siálico (HARRISON, 2006). O ácido siálico promove a proteção contra complemento bactericida, opsonização e fagocitose.

O polissacarídeo da cápsula do sorogrupo B é pouco imunogênico em humanos e a perda da imunidade por vacinas pode ser explicada pela imunidade cruzada com os antígenos neurais do feto. Por esse motivo, a vacina contra o sorogrupo B não pode ser baseada somente no polissacarídeo de sua cápsula (HARRISON, 2006).

Uma classificação adicional da *Neisseria meningitidis* é baseada nos antígenos proteicos da membrana externa (PME) da superfície da célula. O sorotipo é determinado por até quatro regiões variáveis na proteína PorB (FEAVERS et al., 1992; ZAPATA et al., 1992); e o sorosubtipo, por duas regiões variáveis (VR1 e VR2) da proteína PorA (RUSSELL et al., 2004).

Os meningococos possuem uma variedade de mecanismos de mudanças, particularmente pela pressão seletiva decorrente da imunidade natural ou induzida pela vacina (HARRISON et al., 2009)

A variação antigênica da *Neisseria meningitidis* pode ocorrer por meio dos mecanismos de recombinação ou transferência (HARRISON et al., 2009).

A transferência horizontal de genes permite ao microorganismo adquirir grandes sequências de ácido desoxiribonucleico (DNA). O fenômeno de *switching* é um mecanismo de transferência horizontal que permite a *Neisseria meningitidis* mudar o fenótipo capsular (HARRISON et al., 2009). Presume-se que tal mecanismo ocorra durante a colonização de nasofaringe por duas ou mais cepas de meningococos (MAIDEN et al., 1996).

O meningococo também usa conversão de genes, que é uma recombinação autóloga e não requer a aquisição de DNA de outra cepa (HARRISON et al., 2009). Adicionalmente, o meningococo também tem a capacidade de mudar o seu fenótipo, por meio da recombinação genética (HARRISON et al., 2009).

Fenotipagem e Genotipagem

A caracterização fenotípica do meningococo se faz pela determinação dos sorogrupos, baseada no polissacarídeo capsular; dos sorotipos, com base na PME da proteína PorB (classes 2 ou 3); dos sorosubtipos, baseado na proteína externa da membrana PorA (classe 1), e dos imunotipos, na variação dos lipooligossacarídeos (RUSSELL et al., 2004). Assim, uma cepa de meningococo B:2b:P1,5:L3,7,9 reflete o sorogrupo: sorotipo: sorosubtipo: imunotipo (TZENG e STEPHENS, 2000).

A genotipagem da *N. meningitidis* por meio de técnicas como o *multilocus sequence typing* (MLST) pode informar se um grupo de casos pertence a um mesmo clone ou complexo clonal. Esta técnica permite comparações de isolados de outros países, bem como a evolução entre as bactérias classificadas pelo mesmo gênero (URWIN e MAIDEN, 2003). LEMOS e colaboradores (2007) observam que o MLST tem sido a técnica padrão para reconhecer complexos de clones virulentos como ST-11, ST-8, ST-103, ST-32 e outros.

Estas técnicas auxiliam na melhor compreensão da dinâmica dos portadores de meningococos e sua disseminação (TZENG e STEPHENS, 2000). Segundo esses autores, a maior parte dos casos endêmicos e epidêmicos de DM é causada por um número limitado de grupos de clones definidos.

A caracterização das cepas da *Neisseria meningitidis* por sorogrupagem e sorosubtipagem por meio de métodos fenotípicos não revelam o potencial patogênico e a estrutura clonal de circulação de cepas em definida área (LEMOS et al., 2007).

Em um estudo na Grande São Paulo, com cepas de *Neisseria meningitidis* C, isolados num período de 30 anos, foram identificados três maiores complexos clonais ST-11, ST-8 e ST-103. Nesse período houve duas substituições maiores do 2a:P1.5,2 para 2b:P1.3 e, subsequentemente, para 23:P1.14-6 (LEMOS et al., 2007). Essas substituições, quando ocorrem, podem tornar populações suscetíveis à infecção pelos novos

clones e, combinadas com a alta virulência atribuída às cepas circulantes, poderiam explicar a elevação da incidência da DM causada pelo sorogrupo C (LEMOS et al., 2007).

1.2. PATOGENIA

Pelo menos quatro condições são necessárias para a doença invasiva ocorrer: exposição a uma cepa patogênica, colonização na mucosa da nasofaringe, passagem através da mucosa e sobrevivência do meningococo na corrente sanguínea (VAN DEUREN et al., 2000).

A *Neisseria meningitidis* é encontrada na nasofaringe do homem e a colonização pode ocorrer tanto na superfície exterior das células da mucosa da nasofaringe quanto intra ou subepitelial (TZENG e STEPHENS, 2000; VAN DEUREN et al., 2000). O dano físico do epitélio por tabagismo ativo ou passivo aumenta o risco para o estado de portador e de doença invasiva; doença viral também altera a integridade da superfície da mucosa e influencia a imunidade local e sistêmica (VAN DEUREN et al., 2000).

As *pili* (ou adesinas) do meningococo são filamentos glicoprotéicos apendiculares na superfície da bactéria, as quais contribuem para a sua adesão às células da mucosa (VAN DEUREN et al., 2000).

O meningococo penetra através da mucosa do epitélio por um mecanismo de endocitose (TZENG e STEPHENS, 2000; VAN DEUREN et al., 2000). A sua invasão na corrente sanguínea é com certeza frequente, porém, muitas vezes não é clinicamente reconhecida (TZENG e STEPHENS, 2000). O fator de virulência essencial da bactéria para sobrevivência na corrente sanguínea é o polissacarídeo da cápsula, que protege contra a lise da bactéria pelo complemento e da fagocitose pelos neutrófilos, células de Kupffer e macrófagos do baço (VAN DEUREN et al., 2000).

A liberação da endotoxina é um fator de virulência da cepa. Durante a multiplicação e lise da bactéria esta endotoxina é liberada na forma de vesículas da membrana externa, que consiste de mais de 50% de lipooligossacarídeos, PME, lipídeos e polissacarídeos capsulares (VAN DEUREN et al., 2000).

Os fenômenos hemorrágicos resultam do dano do endotélio, com hemorragias perivasculares e microtrombos. Essas lesões são induzidas pela endotoxina que libera a citocina, provocando a vasculite que, por sua vez, cria condições favoráveis à adesão de moléculas no endotélio e de granulação dos neutrófilos ativados (VAN DEUREN et al., 2000). Esse conjunto de alterações se expressa clinicamente pela coagulação intravascular disseminada (CIVD). Embora a CIVD seja um fenômeno generalizado, as adrenais são particularmente atingidas e a hemorragia da adrenal é diagnosticada apenas *post-mortem*. Por sua vez, a síndrome de Waterhouse-Friderichsen pode levar à insuficiência adrenal transitória (VAN DEUREN et al., 2000). As complicações vasculares também podem levar à perda de digitais ou de membros que determinam sequelas e incapacidade permanente (STEPHENS et al., 2007).

Os quadros de sepse fulminante são caracterizados por intensa bacteremia e quantidades elevadas de endotoxina circulante. Os pacientes com choque grave e persistente têm uma resposta inflamatória intravascular destrutiva. A letalidade da sepse fulminante pelo meningococo varia de 20% a 80%. A liberação da endotoxina induz a produção de citocinas, e esta resposta vai diferir de indivíduo para indivíduo (VAN DEUREN et al., 2000).

O mecanismo pelo qual o meningococo invade as meninges e atravessa a barreira hematoencefálica não é bem compreendido. Pacientes com meningite têm, usualmente, baixas concentrações de meningococo e endotoxina no plasma, mas altas concentrações no líquido cefalorraquidiano (LCR), levando a uma grande resposta inflamatória, restrita ao espaço subaracnóide, com aumento do fator α de necrose tumoral (α -TNF), interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) e outros mediadores (STEPHENS et al., 2007).

A defesa do hospedeiro após a invasão do meningococo depende das respostas humoral e celular, pertencentes aos sistemas inato e adaptativo. Anticorpos específicos são altamente protetores, porém sua produção ocorre uma semana após sua colonização. Portanto, a defesa inicial depende da resposta inata (VAN DEUREN et al., 2000).

A incidência da DM é relacionada diretamente à prevalência de anticorpos específicos numa determinada população ou subgrupo dela, com alta incidência, ocorrendo de seis a 24 meses de idade, devido à perda dos anticorpos maternos. Durante a vida, os anticorpos específicos são induzidos pelo estado de portador intermitente de diferentes *Neisseria meningitidis*. Além disso, certas bactérias, como *Bacillus pumilus* e a *Escherichia coli* K1, podem apresentar reação de imunidade cruzada com os meningococos do sorogrupo A e do sorogrupo B, respectivamente (VAN DEUREN et al., 2000).

1.3. ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS

A DM pode apresentar amplo espectro clínico, incluindo artrites, pericardites, meningoencefalite, meningococemia crônica, celulites, conjuntivites, pneumonias e doença inflamatória pélvica (VAN DEUREN et al., 2000). No entanto, as formas clínicas mais frequentes são a *meningococemia sem meningite*, que se caracteriza por ser a forma mais grave com elevada letalidade (STEPHENS et al., 2007) e a *meningite com ou sem meningococemia* (RAGHUNATHAN et al., 2004).

O diagnóstico clínico precoce da DM é difícil. A cultura é considerada o “padrão ouro” para o seu diagnóstico (SOBANSKI et al., 2001). O isolamento do agente é importante por permitir a avaliação da sensibilidade da *Neisseria meningitidis* a antibióticos e a caracterização fenotípica e genotípica, informações indispensáveis para o melhor conhecimento da epidemiologia da DM (OLCÉN e FREDLUND, 2001).

Apesar da baixa especificidade, a bacterioscopia pela coloração de Gram é um método importante para o diagnóstico presuntivo rápido da DM (ROSENSTEIN et al., 2001). Os testes de aglutinação do látex e de contraímunoeletroforese são ainda utilizados, mas estão sendo substituídos pela reação em cadeia de polimerase em tempo real (PCR-RT), por meio da qual se detecta a presença do meningococo (RAGHUNATHAN et al., 2004). O PCR-RT apresenta elevada sensibilidade e especificidade, sendo um método rápido, especialmente indicado para vigilância em países em desenvolvimento, pois aprimora o diagnóstico da DM (SACCHI et al., 2011). O método foi introduzido no estado de São Paulo, em 2007, para o diagnóstico etiológico da DM.

1.4. COMPORTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

Dentre os agentes bacterianos de meningites, a *Neisseria meningitidis* é a única que pode assumir caráter epidêmico, constituindo um problema de saúde pública em todo o mundo (TZENG e STEPHENS, 2000).

A maioria dos casos de DM invasiva é causada por cepas de um número limitado de linhagens hipervirulentas; em contraste, os isolados de faringe de portadores de *Neisseria meningitidis* geralmente pertencem a inúmeras linhagens, muitas das quais raramente ou nunca associadas à doença (HARRISON et al., 2009). A doença invasiva é causada, em sua maioria, por cepas encapsuladas. Entretanto, as cepas que só colonizam a nasofaringe frequentemente perdem a cápsula, demonstrando a importância da cápsula com fator de virulência (HARRISON et al., 2009).

A mucosa da nasofaringe humana é a única fonte de infecção natural da *Neisseria meningitidis*, e os humanos são seu único reservatório (HEYMANN, 2008), sem apresentar, na maior parte das vezes, qualquer sintoma. No meio ambiente, o meningococo é muito suscetível ao ressecamento. Assim, ele é transmitido de uma pessoa infectada para outra

por contato direto ou por gotículas, a uma distância de até um metro (VAN DEUREN et al., 2000). A ocorrência de transmissão por fômites é pouco expressiva (HEYMANN, 2008); porém, é possível que ela ocorra por meio de sangue contaminado com a bactéria, por punção com uma seringa acidentalmente contaminada ou em transplante de órgão (BALTIMORE e FELDMAN, 1991). As fontes de infecção da DM são, portanto, o doente e o portador.

Nas áreas tropicais, especialmente na África Subsaariana, a incidência aumenta na estação seca e diminui com o início da estação chuvosa (BALTIMORE e FELDMAN, 1991; HARRISON, 2006). Os autores acrescentam que nas zonas frias e temperadas, os surtos são mais frequentes nos meses de inverno e primavera.

Em relação às características da pessoa afetada, as taxas de incidência da DM também são dependentes da idade, com um pico importante na infância, devido à ausência do anticorpo bactericida (KHATAMI e POLLARD, 2010). Como a imunidade natural é adquirida progressivamente com a idade, há uma relação inversa entre a faixa etária e a suscetibilidade, o que explica as altas taxas de DM em crianças com menos de um ano (HARRISON et al., 2011). Nos idosos há também um pico de incidência, provavelmente devido à alta prevalência de doenças crônicas e aglomerações associadas a local de cuidados de longa permanência (HARRISON et al., 2011). Existe ainda um pico menor de incidência de DM entre adolescentes e adultos jovens, provavelmente em razão de um acréscimo na transmissão desse microrganismo por meio das atividades sociais (KHATAMI e POLLARD, 2010); porém, este padrão não é visto em todos os países (HARRISON et al., 2011). Em situações epidêmicas, como ocorreu na década de 40, no município de São Paulo, foi possível notar um deslocamento do risco para as faixas etárias mais velhas. Nessa epidemia ocorreu um risco excessivo nos menores de um ano, e aumento do risco nos adultos jovens na faixa etária de 15 a 39 anos de idade, comportamento característico das infecções pelo sorogrupo A (MORAES e BARATA, 2005).

Os homens são mais suscetíveis à doença do que as mulheres, persistindo o excesso de homens até a idade de 45 a 50 anos (BALTIMORE e FELDMAN, 1991; HARRISON, 2006). Após este período, o risco é maior para as mulheres (HARRISON, 2006).

A raça, por si só, não é mencionada como um fator de risco, mas a pobreza, a aglomeração (BALTIMORE e FELDMAN, 1991) e o contato próximo resultam em aumento da transmissão de *Neisseria meningitidis* e da doença invasiva (TZENG e STEPHEN, 2000).

São descritos surtos de DM em recrutas devido à aglomeração (BALTIMORE e FELDMAN, 1991). Locais como prisões, hospitais psiquiátricos e outras populações aglomeradas, como universidades e escolas com residências estudantis, também apresentam maior risco para DM devido ao maior convívio social (ROSENSTEIN et al., 2001).

A distribuição dos sorogrupos do meningococo é altamente variável do ponto de vista geográfico e temporal (HARRISON et al., 2011; COHN e HARRISON, 2013). Nos Estados Unidos a incidência anual da DM é de 0,3 casos por 100.000 habitantes-ano, 97% dos casos são responsáveis pela doença endêmica, com os sorogrupos B, C e Y são responsáveis por um terço dos casos cada um e o W por quatro por cento dos casos (KHATAMI e POLLARD, 2010). Entretanto, há uma variação em relação à idade: o sorogrupo B predomina na infância, respondendo por 65% das infecções, enquanto os sorogrupos C e Y nos adolescentes e o sorogrupo Y nos idosos (COHN e HARRISON, 2013). Desde 1990, o sorogrupo C tem causado múltiplos surtos em escolas.

Na Europa, as incidências anuais situam-se entre 1,3 e 1,7 casos por 100.000 habitantes-ano. Sorogrupo B é a maior causa de doença endêmica, registrado em 90% dos casos (KHATAMI e POLLARD, 2010) principalmente após a introdução da **vacina conjugada contra o meningococo C (VCMC)** (ABIO et al., 2013). Houve, na década de 1990, um aumento dos casos de sorogrupo C, no Reino Unido, associado à elevação da letalidade; como consequência, foi instituído um programa de vacinação contra o sorogrupo C naquele país (KHATAMI e POLLARD, 2010). Desde 2000, o sorogrupo W

tem emergido como o terceiro sorogrupo mais comum na França e Reino Unido (KHATAMI e POLLARD, 2010). O sorogrupo Y aumentou seu percentual em 2010 e 2011, em comparação com os anos 2006 e 2007, no Reino Unido e Noruega (ABIO et al., 2013).

Na África, região Subsaariana, ocorre regularmente epidemias, com taxas de incidência de 1000 casos por 100.000 habitantes. Essas epidemias são causadas pelo sorogrupo A e ocorrem em ciclos de oito a dez anos. As taxas variam muito de país para país, dependendo da vacinação da população, disseminação de uma nova cepa e fatores ambientais (KHATAMI e POLLARD, 2010). Recentemente, uma vacina conjugada contra o sorogrupo A foi desenvolvida devido a uma parceria público-privada. Essa é uma vacina contra o sorogrupo A conjugada com o toxóide tetânico. Um ano após o seu uso, em Burkina Faso, em indivíduos de um a 29 anos, as taxas de incidência da DM naquele país chegaram ao menor nível desde 1995, nenhum surto foi detectado e nenhum caso por este sorogrupo foi identificado (DAUGLA et al., 2014). No Chade, esta mesma vacina foi utilizada. A taxa de incidência da DM nas três regiões vacinadas naquele país foi de 2,48 casos/habitantes-ano; 94% de redução em relação às regiões não vacinadas (DAUGLA et al., 2014).

O sorogrupo W, em 2002, foi responsável por um surto em Burkina Faso, e em Níger, entre 2010 e 2011 (ABIO et al., 2013). Existem, ocasionalmente, surtos do sorogrupo C no continente africano, tendo ocorrido, em 2006, a emergência do sorogrupo X que causou um surto em Níger (KHATAMI e POLLARD, 2010), Ghana, Kenya e Togo (ABIO et al., 2013).

Na Ásia já ocorreram três epidemias do sorogrupo A, originado na China. Após o uso das vacinas monovalente A e bivalente A e C na década de 80 a incidência deste sorogrupo caiu, situando-se entre 0,2 e 1,0 por 100.000 habitantes-ano nesta região. Quanto aos sorogrupos B e C, estes causam somente casos esporádicos (KHATAMI e POLLARD, 2010).

Na Austrália, as taxas de DM aproximavam-se de dois casos por 100.000 habitantes-ano, nos anos 90 com predomínio do sorogrupo B. Na

metade dos anos 90, houve um aumento de incidência do sorogrupo C em adolescentes e adultos jovens. Após três anos de introdução da VCMC em todos os Estados e territórios australianos, a incidência do DM pelo meningococo tipo C permanece baixa (KHATAMI e POLLARD, 2010).

No continente latino-americano, epidemias de sorogrupo B foram problemáticas tanto na América Central como na América do Sul, entre as décadas de 1980 e 1990. Uma onda epidêmica do sorogrupo C foi observada na Argentina no final dos anos 90 (KHATAMI e POLLARD, 2010).

Na Colômbia, no período de 1994 a 2006, os sorogrupos predominantes foram o B (77,9%), sorogrupo C (9,2%), sorogrupo Y (9,2%) e W (0,5%). Houve, neste período, uma pequena variação nos sorogrupos B e C, porém um aumento não esperado do sorogrupo Y, de 0% em 1994 para 50% em 2006 (AGUDELO et al., 2008).

Desde 2006, a situação do continente latino-americano tem mudado com aumento de taxas de incidência do sorogrupo W (KHATAMI e POLLARD, 2010). Esse sorogrupo emergiu na Argentina e Chile, após o ano de 2001, sendo que foi responsável por 34% dos casos de DM no Chile em 2011 e 47% dos casos de DM na Argentina em 2009 (SÁFADI et al., 2013). Foi observado também um aumento da letalidade para esse sorogrupo de 10-15% para 26% em 2012 no Chile; e de 2% em 2000 para 50% em 2010, na Argentina. A emergência do sorogrupo W na América Latina está relacionada com a clone hipervirulento de Hajj W:P1.5,2:ST-11 (ST11/ET-37) que se disseminou globalmente desde o ano 2000 (SÁFADI et al., 2013).

Doença meningocócica no Brasil e Município de São Paulo

Os primeiros casos de DM no Brasil foram registrados em 1906, entre os imigrantes europeus. No município de São Paulo (MSP), a primeira epidemia de doença meningocócica registrada ocorreu em 1920, devido às condições precárias de vida da maioria da população operária (MORAES e BARATA, 2005). Os autores observam que, após esse período, foi

registrada uma nova epidemia causada pela circulação do meningococo do sorogrupo A, na década de 1940 (MORAES e BARATA, 2005).

Nos anos 1970, o país registrou duas grandes epidemias, que atingiram a capital paulista. A primeira foi causada pelo sorogrupo C (1971), com pico de incidência, em 1973, de 30 casos/100.000 habitantes-ano. A partir de 1974, passamos a ter, simultaneamente, no município, outra epidemia, dessa vez associada ao sorogrupo A, cuja incidência atingiu 179,7 casos/100.000 habitantes-ano (MORAES e BARATA, 2005).

Uma nova epidemia, agora associada ao sorogrupo B, iniciou-se em 1988 e atingiu seu pico em 1996, declinando a partir daí e até dezembro de 2002 (MORAES e BARATA, 2005).

De 1998 a 2003, as taxas de incidência no MSP apresentaram queda de 6,1 para 3,8 casos/100.000 habitantes-ano. Em 2004, após o término da epidemia associada ao sorogrupo B, observou-se um aumento da incidência com predomínio do sorogrupo C (cerca de 70% dos sorogrupos identificados). Nos últimos anos, as taxas vêm mantendo-se estáveis em torno de 4,5 casos/ 100.000 habitantes-ano (variando de 4,1 a 4,8/100.000 habitantes-ano)².

Os dados do MSP apontam, também, que, para menores de dois anos, o sorogrupo C apresenta valores crescentes de incidência a partir de 2003, atingindo 19,7casos/100.000 habitantes-ano em 2010.

Fatores de Risco

Os fatores de risco para doença meningocócica podem ser definidos por: características do micro-organismo, que promovem a maior virulência; condições do ambiente, que facilitam a exposição ao meningococo; e fatores do hospedeiro que aumentam a colonização bacteriana, invasão e sobrevivência no sangue (RAGHUNATHAN et al., 2004).

² Prefeitura de São Paulo, Secretaria Municipal da Saúde, Coordenação de Vigilância Epidemiológica, Centro de Controle de Doenças (CCD). Doença Meningocócica [acesso em 7 abr 2011] TABNET.São Paulo; 2011. (dados não publicados).

Os determinantes da virulência do meningococo incluem o polissacarídeo capsular, a adenosina, os fatores de aquisição de nutrientes e a habilidade de liberar, para o exterior, a endotoxina contida nas vesículas da membrana (RAGHUNATHAN et al., 2004).

Entre os fatores do hospedeiro são apontados o tabagismo e a exposição ao tabagismo como associados à ocorrência de DM (TZENG e STEPHENS, 2000). A susceptibilidade da doença invasiva aumenta também com a coinfeção de doenças respiratórias virais, especialmente influenza humana e micoplasma (TZENG e STEPHENS, 2000; RAGHUNATHAN et al., 2004).

A proliferação do meningococo na corrente sanguínea é favorecida também por doenças crônicas, que podem reduzir a imunidade humoral por imunodeficiências raras, como as deficiências de complementos e a asplenia funcional e anatômica (RAGHUNATHAN et al., 2004), por deficiência ou polimorfismo genético do sistema imune e por infecção pelo vírus HIV (TZENG e STEPHENS, 2000).

Estado de Portador

A colonização do trato respiratório pela *Neisseria meningitidis*, um fenômeno comumente referido como estado de portador representa uma bem sucedida relação comensal entre o hospedeiro e a bactéria, sem que esta afete aquele (YAZDANKHAH e CAUGANT, 2004; CAUGANT e MAIDEN, 2009).

A investigação do estado de portador contribui significativamente para o entendimento da epidemiologia e patogenia da doença causada pelo meningococo. Em situações não epidêmicas aproximadamente dez por cento dos indivíduos saudáveis albergou, em algum momento e de forma assintomática, a bactéria no trato respiratório superior (YAZDANKHAH e CAUGANT, 2004). A prevalência de portadores pode atingir até 40% da população adulta (TAN et al., 2010).

A idade é um dos fatores que mais influencia o estado de portador. A prevalência de portadores não é linear, com valores de 4,5% na infância, aumentando para 7,7% aos dez anos de idade e atingido seu pico aos 19 anos com 23,7% (CHRISTENSEN et al., 2010). Após esta idade, a prevalência de portadores diminui para 13,1% e 7,8% aos 30 e 50 anos de idade, respectivamente (CHRISTENSEN et al., 2010).

A prevalência de portadores da *Neisseria meningitidis* é alta entre os contatos domiciliares de pacientes com doença meningocócica (GREENFIELD e FELDMAN, 1967; MUNFORD et al., 1974; YAZDANKHAH e CAUGANT, 2004). Em estudo realizado em São Paulo (1972) as taxas de portadores assintomáticos entre contatos domiciliares dos casos de DM eram significativamente mais altas (17,0%) do que entre os contatos esporádicos, ou em ambiente de trabalho (3,2%) (MUNFORD et al., 1974). Neste mesmo estudo, verificou-se que nos domicílios dos casos de DM ocorridos em adultos havia baixas taxas de portadores; por outro lado, naqueles em que a doença ocorrera numa criança as taxas eram mais altas (MUNFORD et al., 1974). Estes dados só reforçam a evidência de que a infecção por DM é introduzida no domicílio por um adulto, ocorrendo posteriormente a disseminação nas crianças (MUNFORD et al., 1974). Se um membro adulto que introduziu o agente fica doente, o tempo de exposição aos demais membros é pequeno e as taxas de portadores são menores (MUNFORD et al., 1974).

Altas taxas de portadores também foram associadas a: militares e universitários (maior aglomeração e convívio social) (YAZDANKHAH e CAUGANT, 2004); indivíduos com infecções do trato respiratório de origem viral ou bacteriana (STEPHENS, 1999); indivíduos do sexo masculino, fumantes ou expostos ao tabaco; nível socioeconômico mais baixo (CAUGANT e MAIDEN, 2009).

Estudo recente no Estado de São Paulo de portadores de *Neisseria meningitidis* após surto de DM em duas refinarias de petróleo, em trabalhadores de 18 a 39 anos de idade, apontou percentuais de 21,4% de portadores na refinaria A onde houve a vacinação *versus* 21,6% de

portadores na refinaria B onde não foi realizada a vacinação com a vacina polissacarídica contra o meningococo A/C (SÁFADI et al., 2014b). Esses autores não identificaram potenciais fatores de risco pesquisados para o estado de portador, exceto o baixo nível de educação, isto é não ter completado o segundo grau (SÁFADI et al., 2014b). Portadores da *Neisseria*, especialmente *Neisseria lactamica*, são associados a altos títulos de anticorpos contra a *Neisseria meningitidis*, por reatividade cruzada. O estado de portador é um evento imunizante, que resulta em resposta sistêmica protetora de anticorpos (GOLDSCHNEIDER et al., 1969b).

1.5. PREVENÇÃO E CONTROLE

Quimioprofilaxia

Pessoas que têm contato próximo com pacientes com DM apresentam risco aumentado para adquirirem a doença ou mesmo de serem portadores assintomáticos. Estima-se um risco relativo de 500 a 1200, quando comparados à população em geral (RAGHUNATHAN et al., 2004). A taxa de ataque secundária entre o grupo de expostos foi estimada de dois a quatro por 1000 expostos.

O uso de antibióticos entre os contatos dos casos de DM pode erradicar o meningococo da nasofaringe e prevenir casos secundários (RAGHUNATHAN et al., 2004). Utiliza-se a rifampicina, que é efetiva; entretanto outras opções são a ciprofloxacina e ceftriaxone (RAGHUNATHAN et al., 2004).

Vacinas

Os esforços no controle da DM têm sido focados na vacinação (TAN et al., 2010). No passado, vacinas contra a DM falharam em prover

imunidade de longa duração para crianças, que formam o grupo de maior risco de desenvolver a doença (TAN et al., 2010). A resposta imune à vacinação varia com a idade (VILLELA, 2009). Ao nascer, as respostas imunes para antígenos proteicos são melhores do que para antígenos glicoproteicos e polissacarídeos. Conjugando-se o polissacáride capsular às proteínas carreadoras, converte-se o antígeno timoindependente em timodependente, passando a ser imunogênico para lactentes entre dois e seis meses de vida. As respostas aumentam gradualmente para glicoproteínas por volta dos seis aos nove meses de idade e para os polissacarídeos por volta dos 12 aos 24 meses (VILLELA, 2009).

Até recentemente a única vacina licenciada nos Estados Unidos era produzida com antígenos da cápsula de polissacárides, sendo a mais utilizada a **vacina quadrivalente polissacarídica** (VQPS). Essa vacina está indicada para profilaxia da DM associada aos sorogrupos A, C, Y e W; porém, não é eficaz para menores de dois anos.

A eficácia da vacina de polissacárides contra os sorogrupos A e C situou-se próxima a 85%, em situações epidêmicas. Entretanto, em crianças abaixo de dois anos de idade a duração da proteção conferida pela vacina contra os sorogrupos A e C é curta (POLAND, 2010; TAN et al., 2010).

Em crianças menores de quatro anos, a proporção de vacinados com antígenos polissacarídeos com níveis protetores de anticorpos tem mostrado um decréscimo de até 92% em três anos (POLAND, 2010). Além disso, as vacinas polissacárides estimulam a resposta dos linfócitos tipo B, mas falham em estimular os linfócitos T. Como resultado, a produção de anticorpos é de curta duração e incapaz de gerar uma resposta de memória (POLAND, 2010). Uma desvantagem desta vacina é que ela pode induzir hiporesponsividade em doses subsequentes (TAN et al., 2010).

Nos últimos anos diversas vacinas conjugadas foram desenvolvidas com diferentes combinações de sorogrupos, tipo de proteína carreadora e métodos de conjugação. Igualmente, diferentes estratégias vêm sendo adotadas pelos países para introdução destas vacinas, conforme o grupo de etário de risco e sorogrupos circulantes.

As vacinas conjugadas, quando aplicadas em crianças a partir de dois meses de idade, tornam necessárias doses de reforço, apesar da capacidade de resposta de memória imunológica. Isso ocorre devido à resposta de linfócitos T dependente, pois nesse grupo etário o nível de anticorpos diminui rapidamente (COHN e HARRISON, 2013). Uma característica importante dessa vacina é que ela pode reduzir portadores na orofaringe de *Neisseria meningitidis* entre os vacinados, contribuindo para uma proteção indireta dos contatos (RAGHUNATHAN et al., 2004; POLAND, 2010; HARRISON et al., 2011).

A **VCMC** foi desenvolvida usando o toxóide diftérico (CRM₁₉₇) ou o toxóide tetânico como proteínas carreadoras (GIRARD et al., 2006). Diferentes estratégias para o uso dessa vacina têm sido usadas por diversos países. No Reino Unido, a VCMC foi introduzida em 1999, no calendário de rotina das crianças (RAGHUNATHAN et al., 2004; HARRISON, 2006; CAMPBELL et al., 2009). Inicialmente procedeu-se uma campanha de vacinação em massa na população de cinco meses a 17 anos de idade, introduzindo-se, concomitantemente a vacinação rotineira aos dois, três e quatro meses de idade.

Após quatro anos de introdução da VCMC no Reino Unido, TROTTER e colaboradores (2004) utilizaram o método de *screening* para estimar sua efetividade. O método de *screening* pode ser útil em sistemas de vigilância, onde a informação mais rapidamente acessível pode ser a proporção de casos que foram vacinados e a proporção da população alvo que deveria ter sido vacinada. Desta forma, pode-se calcular a efetividade³ da vacina por meio da razão destas proporções (GIESECKE, 2002). Os autores constataram que a efetividade da VCMC em crianças que a receberam na faixa etária de cinco meses a 18 anos foi alta, de 83% a 100%, enquanto que, a efetividade foi estimada em 66% para os lactentes que a receberam

³ Efetividade da vacina= $\frac{\text{proporção da população vacinada (PPV)} - \text{proporção de casos de DM vacinados (PCV)}}{\text{PPV} (1 - \text{PCV})}$

entre dois e quatro meses. Houve também um declínio da incidência da DM em faixas etárias não vacinadas (TROTTER et al., 2004). Esse efeito foi o resultado da redução dos portadores entre os adolescentes, que constituem o maior reservatório para transmissão do meningococo (TROTTER et al., 2004; CAMPBELL et al., 2009; TAN et al., 2010; BORROW et al., 2013).

Estudo de soroprevalência deste mesmo período, tendo como correlato de proteção os títulos de anticorpo bactericida sérico (SBA) utilizando-se o complemento de filhote de coelho, também apontaram queda dos títulos protetores nas crianças com um a quatro anos, sendo que somente 35,4% destas crianças apresentaram SBA maior ou igual a oito (TROTTER et al., 2008). São aceitos como correlatos de proteção para DM os títulos de SBA maiores ou iguais a quatro com o complemento humano (GOLDSCHNEIDER et al., 1969a) ou maiores ou iguais a oito com complemento de filhote de coelho (MILLER et al., 2001).

Seis anos após a introdução da VCMC, houve uma alteração do esquema de vacinação britânico, passando a ser administrada em duas doses no primeiro ano de vida (aos três e quatro meses) e uma dose adicional, após o primeiro ano de vida. Essa modificação ocorreu devido à observação de uma queda muito acentuada na efetividade da vacina nos menores de um ano (CAMPBELL et al., 2009).

Em um estudo recente, CAMPBELL e colaboradores (2010), também no Reino Unido, e igualmente utilizando o método de *screening* para avaliar a efetividade da VCMC verificaram a queda da taxa de incidência da doença meningocócica causada pelo sorogrupo C de 5,37 casos/100.000 habitantes-ano, entre 1998 e 1999, para 2,21 casos/ 100.000 habitantes-ano, entre 2008 e 2009. No entanto, efetividade nas crianças vacinadas, na rotina, aos dois, três e quatro meses de idade, caiu dos 97,0%, nos primeiros meses após a vacinação, para 68%, decorrido mais de um ano após a aplicação da vacina. Nas crianças entre um e dois anos que receberam uma dose da VCMC, a efetividade foi de 89% nos primeiros meses após a vacinação, declinando para 71,0% um ano após a imunização.

A Espanha, em 2000, incluiu a VCMC no seu calendário de vacinação nos lactentes de dois, quatro e seis meses de idade. Neste mesmo ano, também foram vacinados os menores de seis anos de idade. Em três das 19 regiões espanholas a campanha foi estendida até a adolescência. No primeiro ano após a vacinação, a efetividade na Espanha foi estimada em 98,4%, pelo método de *screening*, por LARRAURI e colaboradores (2005). No entanto, quando estimada para crianças vacinadas na rotina, ou seja, aos dois, quatro e seis meses de idade, a efetividade caiu para 78,0%, enquanto para os vacinados em estratégia de *catch-up* de sete meses até os cinco anos de idade, ela situava-se em 94,3% um ano após a aplicação da VCMC (LARRAURI et al., 2005).

Esse resultado é semelhante aos estudos no Reino Unido. Vale destacar que na Espanha, à época da introdução da VCMC, foi observado um surto causado pelo sorogrupo B do clone ST11, que era associado, predominantemente, ao sorogrupo C, levando à suspeita de alteração da cápsula em decorrência da pressão seletiva determinada pela imunização em massa (PÉREZ-TRALLERO et al., 2002). Ou seja, um fenômeno de *capsular switching*.

Outros países da Europa utilizaram esquemas alternativos, como a Holanda (2002) que instituiu em seu calendário vacinal uma única dose da VCMC após o primeiro ano de vida (14 meses) (GREEFF et al., 2006). A Bélgica, em 2002, também utilizou o esquema de uma dose aos 12 meses de idade em seu calendário de rotina (SÁFADI e BARROS, 2006; CHIAPPINI et al., 2010). Como resultado, um estudo de impacto na população por meio de avaliação de tendência da incidência, indicou que houve na Holanda uma diminuição no número de casos da doença em todas as faixas etárias (mesmo nos não vacinados) e uma redução de 99,0% dos casos nas faixas etárias vacinadas (GREEFF et al., 2006).

Nos Estados Unidos há três vacinas conjugadas licenciadas: a **vacina meningocócica quadrivalente conjugada (VMQC)** contra os sorogrupos da *Neisseria meningitidis* A, C, Y e W com o toxóide diftérico, a **vacina quadrivalente conjugada** contra os sorogrupos da *Neisseria meningitidis*

A,C,Y e W conjugada com CRM₁₉₇, um toxóide diftérico mutante não tóxico; e a vacina bivalente dos sorogrupos C e Y conjugada com toxóide tetânico e combinada com o *Haemophilus influenza tipo b* (COHN e HARRISSON, 2013). A VMQC com toxóide diftérico foi licenciada em uma única dose para indivíduos de dois a 55 anos, e em esquema de duas doses nas crianças de nove a 23 meses. Em relação a VMQC com CRM₁₉₇ da mesma forma foi licenciada para pacientes de dois a 55 anos em única dose, mas nas crianças a partir de dois meses, o esquema é de quatro doses. Já a vacina bivalente conjugada com toxóide tetânico e combinada com o *Haemophilus influenza tipo b* foi recomendada para crianças de seis semanas a 18 meses de vida (COHN e HARRISON, 2013), com um esquema de quatro doses aos dois, quatro, seis meses de vida e um reforço aos 12 a 15 meses de vida (COHN et al., 2013).

O maior desafio para a saúde pública, no momento, é o desenvolvimento de uma **vacina efetiva contra o meningococo do sorogrupo B**. A cápsula do sorogrupo B é composta de α 2-8-ácido polissialico que é estruturalmente idêntico às moléculas de adesão das células do cérebro fetal (HARRISON, 2006; TAN et al., 2010). Atualmente existem duas vacinas com potencial para prevenir casos de doença meningocócica causada pelo sorogrupo B: uma **multicomponente** licenciada em janeiro de 2013 na Europa, que contém três novos antígenos combinados com uma vesícula de membrana externa de uma cepa da Nova Zelândia, e outra bivalente que contém duas variantes da proteína que se liga ao fator H do soro. Ambas têm mostrado ser imunogênicas para as cepas alvo escolhidas para determinar imunogenicidade (COHN e HARRISON, 2013). Para estas vacinas terem um substancial impacto na doença elas precisarão ser imunogênicas e seguras nos lactentes jovens, ter proteção contra grande proporção das cepas do sorogrupo B e promover proteção duradoura (COHN e HARRISON, 2013).

No Brasil, em 2010, a VCMC foi introduzida nos meses de setembro a dezembro para os nascidos a partir de 2009. O esquema vacinal em menores de um ano foi de uma ou duas doses antes do primeiro ano de

vida, com um reforço após os doze meses de idade. Para os maiores de doze meses de idade no momento da vacinação, foi recomendada dose única (CVE, 2010). Após esta vacinação de *catch up*, a vacina foi introduzida na rotina, no calendário de vacinas consistindo da aplicação de duas doses, em crianças menores de um ano de idade, com intervalo de dois meses entre as doses (mínimo de 30 dias), aos três e cinco meses de idade. Um único reforço é recomendado aos 12 meses de idade, respeitando-se o intervalo mínimo de dois meses, após a aplicação da última dose (CVE, 2010).

Com a incorporação da VCMC ao calendário vacinal do Brasil em menores de dois anos de idade, pode-se esperar um impacto importante decorrente da proteção direta conferida pela vacina, uma vez que esta população-alvo é a de maior risco da doença invasiva pelo meningococo do sorogrupo C. No entanto, é também a que apresenta a menor resposta imune à vacina (VILLELA, 2009).

Uma das vantagens da vacina conjugada é agir sobre o estado de portador, contribuindo para a proteção indireta da população contra a DM. No entanto, esse tipo de proteção somente pode ser verificado quando se estende a vacinação aos grupos etários mais velhos, por serem os portadores responsáveis pela introdução da *Neisseria meningitidis* no domicílio.

Tais questões tornam controversa a estratégia adotada no Brasil de só disponibilizar a VCMC para os menores de dois anos, pois os demais países que incluíram essa vacina na rotina ampliaram o seu uso para faixas etárias mais elevadas. Um argumento favorável à estratégia brasileira é o de que, em nosso meio, os dados não mostram um pico de incidência da DM nessas faixas etárias mais elevadas.

Como há escassez de dados e estudos à respeito da VCMC no Brasil e com vistas ao controle deste agravo, foi desenvolvido este estudo. O seu objetivo foi o de obter respostas para algumas dessas questões e, assim, oferecer subsídios para o Programa Nacional de Imunizações (PNI) e para a Vigilância da DM.

2. HIPÓTESE

Considerando a boa estrutura dos serviços de saúde do MSP e a ampla experiência do PNI, é de se esperar que a efetividade da VCMC seja semelhante à verificada em países industrializados. Por sua vez, considerando-se que a estratégia adotada no Brasil de vacinação contra DM pelo sorogrupo C abrangerá somente os menores de dois anos, espera-se um impacto expressivo da vacina no grupo alvo da vacinação; porém menor do que aquele verificado em países que estenderam a vacinação para um grupo etário mais amplo.

3. OBJETIVOS

Analisar o impacto do esquema adotado pelo PNI para a VCMC, **na incidência** da DM, no município de São Paulo, em indivíduos pertencentes às coortes de nascidos com e sem indicação de vacinação com a VCMC e estimar a **fração prevenida na população** (FPP);

Analisar o impacto do esquema adotado pelo PNI para a VCMC, **na mortalidade** da DM, no município de São Paulo, em indivíduos pertencentes às coortes de nascidos com e sem indicação de vacinação com a VCMC e estimar a **fração prevenida na população** (FPP);

Estimar a efetividade direta da VCMC adotada pelo PNI, em crianças pertencentes às coortes de nascidos com indicação de vacinação com este imunobiológico, no município de São Paulo.

4. MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDO

Esta tese compreende dois estudos: um descritivo, para a avaliação do impacto da introdução da VCMC no programa de vacinação, na incidência e na mortalidade por DM entre indivíduos pertencentes às coortes de nascidos com e sem indicação desta vacina; e outro analítico, para avaliação da efetividade direta da VCMC entre as crianças pertencentes às coortes de nascidos com indicação da vacinação com a VCMC, no MSP, por meio de um estudo de caso-controle.

4.2. ÁREA DE ESTUDO

A área de estudo é o MSP, que é a maior metrópole do Brasil, com uma área total de 1.509 Km² de extensão, população de 11.446.275 habitantes estimada para 2013, e densidade populacional média de 7.525 habitantes/ Km² (SEADE, 2014a). Apresentou, em 2013, taxa de crescimento demográfico estimado em 0,59% ao ano, segundo dados da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (2014a). O município é subdividido em cinco regiões (Centro-Oeste, Leste, Norte, Sudeste e Sul) e noventa e seis distritos administrativos.

Além disso, é, na atualidade, considerada a terceira maior cidade do mundo em aglomeração urbana, segundo a *UN World Urbanization Prospects – 2009 revision*, atrás de Tokyo e Deli (UNITED NATIONS, 2010).

Em 2010, o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de São Paulo foi 0,805. Com esse valor, fica situado na faixa de

desenvolvimento humano muito alto (IDHM entre 0,800 e 1). Entre 2000 e 2010, a dimensão do IDHM que mais cresceu em termos absolutos foi educação (com crescimento de 0,614 para 0,725), seguida por longevidade (com crescimento de 72,75 para 76,30 anos) e por renda per capita (com crescimento de 1216,54 para 1516,21) (PNUD, 2014).

Ainda em 2010, segundo o Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS), 70,1% da população paulistana residia em áreas de baixíssima, muito baixa ou baixa vulnerabilidade social, equivalendo a 7,8 milhões de pessoas. Por outro lado, 7,5% dos paulistanos residiam em áreas de vulnerabilidade muito alta (SEADE, 2014b).

4.3. IMUNOBIOLOGICO UTILIZADO E O ESQUEMA VACINAL

A vacina utilizada no País é a VCMC que é proveniente do acordo de transferência de tecnologia para a produção nacional, entre o Laboratório Novartis e a Fundação Ezequiel Dias, vinculada à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (CVE, 2010).

A embalagem da VCMC utilizada pelo PNI em todo território nacional contém uma única dose, com dois frascos: um com o antígeno liofilizado e outro com 0,8 ml de diluente. Cada dose de 0,5 ml da vacina reconstituída contém em sua composição: 10µg de oligossacarídeo meningocócico C, 12,5 a 25,0 µg de conjugado com proteína CRM₁₉₇ do *Corynebacterium diphtheriae* e 0,3 a 0,4mg Al³⁺ de hidróxido de alumínio. A VCMC não contém conservantes, mas os seguintes excipientes: manitol, fosfato de sódio monobásico monohidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio e água para injeção.

A VCMC deve ser armazenada e transportada sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), protegida da luz e não pode ser congelada;

tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação, se armazenada sob refrigeração na temperatura recomendada.

4.4. ANÁLISE DE IMPACTO DA VCMC

Tipo de Estudo

Estudo descritivo.

População e Período de Estudo

A população de estudo foi formada pelos residentes no MSP que apresentaram DM, com início dos sintomas entre 1^o de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2012, cujos casos foram notificados para o serviço de vigilância da doença do MSP. O período do estudo foi de 1^o de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2012.

Definições e Conceitos

A definição de caso confirmado de DM estabelecida nesta pesquisa é a mesma adotada pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CVE, 1995). Ou seja, todo indivíduo, independentemente da idade ou sexo, que tenha apresentado qualquer uma das formas clínicas da DM invasiva (meningite, meningite com meningocemia e meningocemia) com diagnóstico etiológico em amostras de sangue ou líquido confirmado por bacterioscopia, cultura e teste indiretos de contraímuno eletroforese, látex ou PCR-RT ou, ainda, por critério clínico, mediante achados de necropsia com necrose aguda de suprarrenal compatível com síndrome de Waterhouse-Friederichsen ou por quadro de *púrpura fulminans*, associado ou não a meningite.

Foram excluídos, no entanto, casos residentes em outros municípios e os acometidos por outras meningites bacterianas que não a meningocócica.

Fontes de Dados

As fontes de dados foram: a) Centro de Controle de Doenças (CCD), da Coordenação de Vigilância em Saúde (Covisa) da Secretaria de Saúde do MSP para informações relativas aos casos notificados de DM ao sistema passivo de vigilância epidemiológica municipal e registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) do MS; b) Instituto Adolfo Lutz, para informações relativas ao diagnóstico e características fenotípicas da *Neisseria meningitidis* e c) Fundação Seade, para dados populacionais.

Variáveis de Estudo

As variáveis de estudo foram relativas às características sociodemográficas (sexo, idade, distrito de residência e o Índice Paulista de Vulnerabilidade Social do distrito de residência), aos aspectos clínicos e diagnósticos da DM (quadro clínico, evolução, critério diagnóstico, mês e ano de ocorrência da doença) e, também, aos aspectos do agente (sorogrupo, sorotipo e sorosubtipo).

Organização e Manejo do Banco de Dados

Os dados referentes ao período de 1998 a 2006 foram armazenados eletronicamente na versão Sinan Windows e os de 2007 a 2012 na versão Sinan Net. Houve mudanças nesta última versão e, como havia então diferenças, para a preparação do banco único para todo o período do estudo, elaborou-se previamente um dicionário de variáveis para cada uma das versões. Em seguida, as variáveis foram padronizadas separadamente e, finalmente, efetuou-se a junção das duas bases de dados em uma única.

O software utilizado foi o SPSS, versão 20[®] (Lead Technologies, Inc.), para a junção dos bancos e para as análises de impacto.

Previamente a análise dos dados, foram eliminadas as duplicidades mediante pareamento dos nomes do paciente, data de nascimento, endereço de residência e nome da mãe. Em seguida verificou-se a consistência dos dados.

Análises dos Dados

Inicialmente foram apresentados dados descritivos com critérios de confirmação dos casos de DM incluídos no estudo, das características sociodemográficas, formas clínicas, letalidade e distribuição dos casos segundo o sorogrupos e os fenótipos predominantes no período de interesse.

Em seguida, foram apresentados dados de incidência e mortalidade relativas ao período de 1998 a 2012, segundo o distrito de residência (DA), classificados em áreas homogêneas de acordo com o Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS), com a finalidade de identificar diferenças por estratos socioeconômicos. O IPVS é um indicador composto, desenvolvido pela Fundação Seade (2013), que classifica os distritos do MSP em quatro grupos de áreas homogêneas: predominantemente ricas (17 distritos), predominantemente de classe média (35 distritos), em transição para classe média (25 distritos), e predominantemente pobres (19 distritos). O IPVS é um indicador composto que leva em consideração a renda, a escolaridade e a idade do responsável pela família, além da presença de crianças com até quatro anos de idade residentes no domicílio (FERREIRA et al., 2006).

Após essas análises, foram estimadas as taxas de incidência e de mortalidade da DM, assim como a sua letalidade, no período de 1998 a 2012, por faixa etária e sorogrupos C e B. Para permitir comparações, essas taxas foram ajustadas para a idade por meio do método direto, tomando como referência a população do censo de 2000 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Apresentaram-se então, com a finalidade de caracterizar o

comportamento recente da doença meningocócica na capital paulista, as séries históricas de incidência e de mortalidade relativas ao período de 1998 a 2012, segundo as variáveis de interesse.

Para a análise preliminar do impacto da introdução da VCMC, descreveu-se a variação sazonal de casos da DM durante todo o período (1998 a 2012), abrangendo, portanto, os períodos anterior e posterior à introdução da vacina, com o objetivo de verificar possível modificação na sazonalidade da doença.

Ainda, com a finalidade de analisar preliminarmente o impacto da introdução da VCMC no programa de vacinação, efetuou-se a análise de tendência das taxas de incidência e mortalidade, por faixas etárias, entre 2008 a 2012, período em que houve predomínio do sorogrupo C. Para essa análise, utilizou-se um modelo linear generalizado de regressão de Poisson. A bondade do ajuste do modelo tomou como parâmetros o valor do coeficiente de determinação r^2 e a significância estatística para $p < 0,05$. Tal procedimento teve o objetivo de identificar os grupos etários que apresentaram tendência de declínio após a introdução da VCMC.

Para melhor descrever o impacto na população, do esquema adotado pelo PNI pela introdução da VCMC, analisou-se a evolução das razões de taxas (RT) de incidência e de mortalidade semestrais nos períodos prévio e posterior à introdução da VCMC (2008-2012), tomando as taxas do primeiro e segundo semestres de 2010 como referência, respectivamente, dos primeiro e segundo semestres dos dois anos anteriores e posteriores. Com tal procedimento, analisou-se o grupo etário de menores de cinco anos, desagregado para menores de um ano e para crianças com um, dois, três e quatro anos. As estimativas das RT foram estimadas juntamente com os respectivos intervalos de confiança ($IC_{95\%}$).

Mesmo considerando que a vacinação com a VCMC teve início oficialmente em setembro de 2010, justifica-se o uso de 2010 como referência levando-se em conta que a cobertura de vacinação aumentou lentamente e também pela existência de um intervalo entre esta ação e o

alcance de níveis protetores de anticorpos. Além disso, 2010 foi o ano de pico da epidemia de DM.

Para quantificar o impacto na população, da introdução do esquema adotado pelo PNI para a VCMC, foram apresentadas, inicialmente, as incidências ano a ano de 2008 a 2012, por faixas etárias e as estimativas das RT relativas a 2012 (segundo ano após a introdução da VCMC). Tomou-se como referência os anos de 2009 e também de 2010. Para as faixas etárias que apresentaram o $RT < 1$, estimou-se a fração prevenida na população (FPP). Com esta fração, quantificou-se o impacto na população.

A FPP é calculada por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Fração prevenida na população (FPP)} = \frac{\text{Risco população sem programa} - \text{Risco população com programa}}{\text{Risco população sem programa}}$$

Por fim, para a descrição espacial do impacto da VCMC, apresentou-se gráficos da evolução das taxas de incidência e mortalidade por DA, nos períodos anterior e posterior à introdução da VCMC.

4.5. ESTIMATIVA DA EFETIVIDADE

Tipo de Estudo

Estudo observacional analítico tipo caso-controle, de base populacional, pareado por local de residência, selecionando quatro controles para cada caso.

População e Período de Estudo

A população de referência foi composta por crianças que nasceram a partir de 1^o de janeiro de 2009, pertencentes a famílias residentes na Região Metropolitana de São Paulo. Portanto, elas apresentavam, no último trimestre de 2010, idade com indicação de recebimento da VCMC, segundo o calendário vacinal de rotina, instituído em setembro de 2010 (ANEXO 1).

A população de estudo foi formada por todos os casos de DM que ocorreram entre aqueles que pertenciam à população de referência com indicação da VCMC, atendidos em unidades hospitalares do MSP. Como controles foram selecionados aqueles que residiam na vizinhança dos casos e que também pertenciam a população de referência acima citada. O período de estudo foi de 1^o de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2013, e o período de coleta de dados foi de 1^o de abril de 2012 a 31 de março de 2014.

Definições e Conceitos

Definiu-se como **caso confirmado de DM pelo sorogrupo C** todo aquele com quadro clínico compatível com meningococemia, meningite meningocócica ou meningococemia com meningite meningocócica com etiologia, confirmada por cultura de sangue e/ou líquido e isolamento da *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C ou por PCR-RT com amostras de soro e/ou líquido positivo para *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C.

Tanto para casos como para controles foi **definido como esquema completo de vacinação para a idade** o cumprimento do esquema de vacinação preconizado pelo PNI e pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) ⁴.

⁴ SES- Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Informe Técnico sobre a vacina conjugada contra o meningococo C. São Paulo: 2010.

Para esta avaliação, foram utilizadas as seguintes definições:

- **Vacinado:** foi considerada para esta pesquisa toda a criança que recebeu pelo menos uma dose da VCMC independente da idade;
- **Não vacinado:** foi considerada para esta pesquisa a criança que não recebeu nenhuma dose da VCMC.

Falha vacinal foi definida como os casos de doença meningocócica confirmada, que ocorreram após dez dias do esquema vacinal **completo para a idade no momento da doença** segundo o esquema de vacinação proposto pelo PNI tanto para os anos de 2010 e após este ano (ANEXO 1)³ (MILLER et al., 2001; TROTTER et al., 2004; AUCKLAND et al., 2006; CAMPBELL et al., 2010).

A averiguação do esquema de vacinação cumprido pela criança foi realizada com base em dados registrados na carteira de vacinação ou por meio da ficha de registro individual de doses de vacina das unidades de saúde do MSP.

Critérios de Inclusão e de Exclusão dos Casos

Foram incluídos os casos que cumprissem a definição de DM pelo sorogrupo C, segundo critérios adotados nesta pesquisa, no período de 1^o de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2013; atendidos em hospitais da rede pública ou privada do MSP, com idade igual ou maior a três meses.

Em contrapartida, crianças com vacinação contraindicada por hipersensibilidade a algum componente da VCMC foram excluídas do estudo, assim como, aquelas que tinham imunodeficiência congênita ou adquirida, ou síndrome de Down.

Critérios de Inclusão e Exclusão dos Controles

Foram incluídas como controle, as crianças residentes no mesmo código postal dos casos (pareados por local de residência) por um período

igual ou superior a três meses e que não apresentaram DM até a data da ocorrência da doença do caso correspondente.

Crianças com vacinação contraindicada por hipersensibilidade a algum componente da VCMC, assim como aquelas que tinham imunodeficiência congênita ou adquirida, ou síndrome de Down, foram excluídas da lista de candidatos a controles.

Seleção de Casos e Controles

Foram selecionados para este estudo de caso-controle **todos os casos** de DM pelo sorogrupo C confirmados ⁵, de acordo com os critérios da pesquisa, notificados à vigilância da DM do MSP, nascidos a partir 1^o de janeiro de 2009.

Foram selecionados como **controles** os indivíduos que não apresentaram DM confirmada até a data da internação do caso correspondente e que tenham nascido a partir de 1^o de janeiro de 2009, residentes em domicílios situados no mesmo código postal dos casos.

Procedimentos de Seleção dos Casos

Os casos foram selecionados entre as notificações efetuadas por unidades hospitalares localizadas na capital à vigilância da DM do MSP sob a responsabilidade do CCD da Secretaria Municipal de Saúde São Paulo, mediante registro no Sinan Net, no período estabelecido nesta pesquisa.

Procedimento de Seleção dos Controles

Os controles foram selecionados entre residentes na vizinhança dos

⁵ Data de referência para casos e respectivos controles: é a data da internação de cada caso, sendo que a mesma é a data de referência para o caso e os respectivos controles

casos, de acordo com o seguinte método: a partir do endereço de residência do caso, o pesquisador⁶ procurava um controle nascido a partir de 1^o de janeiro de 2009 na primeira casa do lado esquerdo do caso confirmado, definido nesta pesquisa. E, assim, sucessivamente nas casas vizinhas do lado esquerdo, à procura dos quatro controles até o final da quadra. Na hipótese de não ter encontrado os controles propostos, o pesquisador iniciava novamente a busca de controles nas casas vizinhas do lado direito da residência do caso confirmado, repetindo o mesmo procedimento. Supondo mesmo assim, não ter encontrado os controles propostos, o pesquisador estendia a procura por todo o quarteirão da residência do caso confirmado, respeitando o sentido anti-horário (MORAES et al., 1992).

Na hipótese de o caso confirmado residir em prédio, o pesquisador utilizava a mesma lógica para o andar, podendo se estender aos andares vizinhos no encontro dos controles.

Fontes de Dados para os Casos

As fontes de dados foram: a) Centro de Controle de Doenças (CCD), da Covisa, da Secretaria de Saúde do MSP, para a identificação dos casos de DM notificados ao sistema passivo de vigilância epidemiológica municipal e para a obtenção de informações clínicas e epidemiológicas sobre o caso; b) questionário estruturado aplicado a casos e controles, elaborado especialmente para esta pesquisa (APÊNDICE 1) e aplicado por meio de entrevistas; c) carteira de vacinação dos casos e controles; e d) Instituto Adolfo Lutz, para informações laboratoriais relativas aos casos.

Variáveis de Estudo

As variáveis de estudo foram relativas às características sociodemográficas (sexo, idade, distrito administrativo, escolaridade dos

⁶ Pesquisador contratado especialmente para esta pesquisa

pais); à vacinação com a VCMC (tempo decorrido entre a vacinação e a data de referência⁷ para casos e respectivos controles, número de doses e data de vacinação, motivo de não vacinação); à presença de morbidades; às características da moradia (tipo de habitação, número de pessoas por domicílio, número de pessoas que dormem no mesmo quarto que a criança); e à frequência a creche. **Todas as informações obtidas dos controles tomaram como referência a data da internação do caso correspondente.**

Cálculo do Tamanho da Amostra

Dispondo de 35 casos de DM associados ao sorogrupo C e quatro controles para cada caso, o estudo tem um nível de significância de 5% em um poder de 80%, para detectar uma *odds ratio* de 0,20 para taxas de exposição nos controles, variando em torno de 18%.

Instrumento de Coleta de Dados

Foram criados questionários estruturados, previamente codificados, para levantamento dos dados na entrevista com os pais ou responsáveis pela criança, contendo as questões relativas às variáveis de interesse (APÊNDICE 1). Todas as questões, com exceção daquelas relativas à doença, são idênticas tanto para os casos como para os controles. Os instrumentos foram previamente testados no intuito de verificar possíveis incorreções ou inconsistências no questionário.

Foi elaborado um manual de atividades de campo para preenchimento dos questionários, com as orientações destinadas ao treinamento dos entrevistadores responsáveis por sua aplicação junto aos pais ou responsáveis pela criança.

⁷ Data de referência para casos e controle: é a data da internação de cada caso, sendo que a mesma é a data de referência para o caso e os respectivos controles

Manual de Atividades de Campo

As atividades abaixo relacionadas foram desenvolvidas para realização do trabalho de campo.

- 1) Elaboração de um manual padronizando as atividades de campo e contendo os seguintes procedimentos: seleção de controles, leitura de comprovante de imunização (carteira de vacinação), leitura de ficha espelho de imunização, preenchimento e aplicação dos questionários.
- 2) Apresentação do projeto para todos os pesquisadores de campo.
- 3) Treinamento da equipe de campo para as visitas domiciliares, encontro dos controles, leitura de comprovante de imunização, leitura de ficha de registro individual de vacinação das unidades de saúde e aplicação do questionário e seu preenchimento.
- 4) Revisão de todos os questionários com o intuito de verificar informações incompletas ou mesmo confirmar dados. Sempre que necessário, a equipe retornou ao domicílio para completar ou confirmar esses dados.

Estudo Piloto

Um mês antes do início do estudo, foram realizadas visitas domiciliares e aplicados questionários aos pais de crianças nascidas a partir de 1^o de janeiro de 2009 dos casos de DM e aos pais dos controles escolhidos conforme os critérios estabelecidos nesta pesquisa. O intuito foi verificar possíveis imprecisões na formulação das perguntas incluídas no questionário e levantamento dos dados. Esse estudo foi realizado em 10 casos e seus respectivos controles. Como não houve nenhuma mudança nos questionários e na forma de entrevistar os sujeitos da pesquisa, os casos e controles do estudo piloto foram incluídos na pesquisa.

Organização e Manejo do Banco de Dados

Os dados foram armazenados em meio eletrônico, mediante dupla digitação, utilizando o Programa Epi-Data, versão 3.1[®] (Free Software Foundation, Inc) e analisados nos programas SPSS, versão 20[®] (LEAD Technologies, Inc.) e Stata, versão 11[®] (StataCorp LP).

Análise de Dados

Preliminarmente, uma análise descritiva foi realizada a fim de se permitir comparações das características mais relevantes de casos e controles. Para as comparações das variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado e exato de Fisher. Além disso, as variáveis contínuas foram testadas para a distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As comparações das variáveis com distribuição normal foram feitas por meio dos testes *t*-Student e a análise de variância. Para as variáveis, cuja distribuição não foi normal utilizou-se os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Algumas das variáveis contínuas foram categorizadas e analisadas também pelo teste do qui-quadrado e exato de Fisher.

Para a estimativa da efetividade da vacina da VCMC, tomou-se como **variável independente** ser vacinado com a VCMC e como **variável dependente** ser caso de DM pelo sorogrupo C, ajustando o *odds ratio* (OR) para as exposições potencialmente confundidoras. Para avaliar o potencial de confundimento, investigou-se a associação das seguintes variáveis com a vacinação: idade de vacinação na primeira dose, número de doses da vacina, sexo, local de residência, número de pessoas residentes no domicílio, tempo decorrido entre as manifestações clínicas e a vacinação e frequência à creche, renda familiar e número de pessoas que dormem no mesmo quarto que a criança. A existência de associação entre as entre a vacinação com a VCMC e DM pelo sorogrupo C após ajuste para potenciais confundidores foi investigada pelas estimativas não ajustadas e ajustadas da *odds ratio*, com os respectivos intervalos de 95% de confiança (IC_{95%}), usando regressão logística condicional para considerar o efeito do pareamento.

Para a estimativa da efetividade da vacina, foi utilizada a fórmula abaixo (RODRIGUES e SMITH, 1999):

$$\text{Efetividade da vacina} = 100 (1 - \text{Risco Relativo}_{v/nv})$$

RR= risco relativo; v=vacinados; nv=não vacinados

Nesta fórmula, o risco relativo (RR) foi estimado por meio da *odds ratio* (OR) obtida pela regressão logística condicional conforme apresentação abaixo:

$$\text{Efetividade da vacina} = 100 (1 - \text{OR})$$

Considerações à Respeito das Questões Éticas da Pesquisa

A pesquisa observou as recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo sob nº CAAE:0073.0.207.000-11 e pelo Comitê de Ética da Secretaria da Saúde do MSP nº. CAAE: 0100.0.207.162.11.

As entrevistas foram realizadas após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 4), por parte dos responsáveis pelos menores.

Os autores declaram que os pacientes não foram submetidos a exames físicos, laboratoriais ou a procedimentos invasivos, pois as informações analisadas foram obtidas nas bases de dados secundárias da vigilância da DM e das questões respondidas pelos pais ou responsáveis nas entrevistas, configurando, portanto, uma situação de baixo risco. Os autores assumiram o compromisso de que nenhuma informação que permita identificar os sujeitos incluídos no estudo será divulgada, de forma a garantir a privacidade e a confidencialidade das informações, além do anonimato dos

envolvidos na pesquisa, de forma que os dados obtidos sirvam exclusivamente aos propósitos deste estudo (ANEXOS 2 e 3).

5. RESULTADOS

5.1. DOENÇA MENINGOCÓCICA NO MSP

No período de 1998 a 2012 foram notificados no sistema de vigilância da DM no MSP 8.595 casos da DM. Desse total, 1.479 casos eram residentes em outros municípios e cinco foram excluídos por duplicidade. Os 7.111 casos restantes cumpriram a definição de caso, e foram incluídos nesta pesquisa para a análise de impacto na população do esquema de vacinação com a VCMC introduzida pelo PNI (Figura 1).

Figura 1. Representação esquemática dos casos de doença meningocócica, notificados à vigilância da doença meningocócica. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998 a 2006) e Sinan Net (2007 a 2012).

*Doença meningocócica ** Município de São Paulo

Para a melhor caracterização da população estudada e maior qualidade da informação foram apresentados na Tabela 1 os critérios de confirmação dos casos de DM, discriminando os que evoluíram para cura e os que evoluíram para óbito, nos períodos prévio (1998 a 2006) e posterior (2007 a 2012) à introdução do PCR-RT no diagnóstico de rotina da DM, no MSP. Em ambos os períodos, há uma elevada proporção de óbitos confirmados por critério clínico epidemiológico, respectivamente, 62,1% e 41,4%. No entanto, houve uma expressiva diminuição desses óbitos após a introdução do PCR-RT ($p < 0,0001$). Outro ponto que vale salientar é o de que 1.546/2.909 (53,1%) dos casos, no período de 2007 a 2012, foram confirmados por cultura ou PCR-RT.

Tabela 1. Casos de doença meningocócica, conforme evolução (cura ou óbito), segundo o período e critério diagnóstico. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Critério diagnóstico	1998 a 2006			2007 a 2012		
	Curas N (%)	Óbitos N (%)	Total N (%)	Curas N (%)	Óbitos N (%)	Total N (%)
Cultura	1321 (37,9)	144 (20,0)	1465 (34,8)	964 (41,0)	152 (27,2)	1116 (38,4)
PCR-RT	0 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	335 (14,2)	95 (17,0)	430 (14,7)
Contraímunoelctroforese	240 (6,9)	44 (6,1)	284 (6,8)	101 (4,3)	38 (6,8)	139 (4,8)
Latex	357 (10,3)	38 (5,3)	395 (9,4)	220 (9,4)	21 (3,8)	241 (8,3)
Bacterioscopia	494 (14,2)	46 (6,5)	540 (12,9)	123 (5,2)	21 (3,8)	144 (5,0)
Clínico e epidemiológico	1070 (30,7)	447 (62,1)	1517(36,1)	608 (25,9)	231 (41,4)	839 (28,8)
Total	3482 (100,0)	720 (100,0)	4202 (100,0)	2351 (100,0)	558 (100,0)	2909 (100,0)

Fonte: Sinan W (1998 a 2006) e Sinan Net (2007 a 2012)

No período de estudo o número médio anual dos casos de DM foi de 474, variando de 620 em 1998, na vigência da epidemia pelo sorogrupo B, a 374 casos, em 2002.

Dos 7.111 casos estudados, 55,6% eram homens; a média e a mediana da idade foram de 11,9 (desvio padrão(DP):16,38 anos) e cinco anos (Intervalo interquartil, 1,0-16,0), respectivamente.

Analisando-se os períodos de 1998 a 2002, 2003 a 2007, 2008 a 2010 e 2011 a 2012, verificou-se diferenças na distribuição etária, com aumento expressivo da média, que se elevou de 8,9 para 18,0 anos, e da mediana, que passa de três para dez anos ($p < 0,001$) (Tabela 2).

De 1998 a 2002, houve predomínio do sorogrupo B, com 506/891 (56,7%), seguido sucessivamente pelos sorogrupos C, com 348/891 (39,1%), e W, com 32/891 (3,6%). A partir de 2003 houve o predomínio do sorogrupo C, sendo que nos períodos de 2003 a 2007, 2008 a 2010 e 2011 e 2012, ele foi responsável por, respectivamente, 71,1% (722/1.015) e 78,1% (677/867), e 73,1% (428/585) (Tabela 2). Nos períodos de 2003 a 2007, 2008 a 2010 e de 2011 a 2012 o sorogrupo B contribuiu com 22,3% (226/1.015); 10,6% (92/867) e 15,6% (91/585), e o sorogrupo W com 57/1.015 (5,6%), 9,2% (80/867) e 5,3% (31/585) (Tabela 2). Em 2003, no entanto, surgiu o sorogrupo Y, com 0,7% (7/1015) casos de DM de 2003 a 2007, e nos períodos de 2008 a 2010 este percentual do sorogrupo Y foi de 2,1% (18/867), alcançando valor de 6,0% (35/585) no período de 2011 a 2012 (Tabela 2).

Os fenótipos B:4:P1.15 e B:4,7:P1.19,15 prevaleceram entre 1998 e 2002, com 132/324 (40,7%). A partir de 2003, houve predomínio do fenótipo C:23:P1.14-6 com 245/474 casos (51,7%) no período de 2003 a 2007, com 189/309 (61,2%) no período de 2008 a 2010 e 113/194 (58,2%) de 2011 a 2012 (Tabela 2).

Tabela 2. Características da doença meningocócica. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Característica	Período 1998 a 2002 (N=2480)* N (%)	Período 2003 a 2007 (N=2201)* N (%)	Período de 2008 a 2010 (N=1509)* N (%)	Período 2011 a 2012 (N=921)* N (%)	Total (n=7111)* N (%)	Valor de p
Sexo						0,229 **
Feminino	1136 (45,8)	975 (44,3)	641 (42,5)	405 (44,0)	3157 (44,4)	
Masculino	1344 (54,2)	1226 (55,7)	868 (57,5)	516 (56,0)	3954 (55,6)	
Idade (anos)						
Mediana (Intervalo interquartil)	3 (1-10)	5 (1-15)	6 (1-20)	10 (4-28)	5 (1-16)	<0,001 ‡
Faixa etária (anos)						<0,001**
Menor de 2	819 (33,0)	675 (30,7)	400 (26,5)	134 (14,5)	2028 (28,5)	
2 a 4	622 (25,1)	419 (19,0)	266 (17,6)	145 (15,7)	1452 (20,4)	
5 a 19	675 (27,2)	662 (30,1)	451 (30,0)	336 (36,6)	2124 (29,9)	
20 a 39	227 (9,2)	278 (12,6)	212 (14,0)	152 (16,5)	869 (12,2)	
40 e mais	137 (5,5)	167 (7,6)	180 (11,9)	154 (16,7)	638 (9,0)	
Forma clínica						<0,001**
Meningococemia	1137 (45,9)	759 (34,5)	543 (36,0)	334 (36,3)	2773 (39,0)	
Meningite meningocócica	757 (30,5)	727 (33,0)	471 (31,2)	270 (29,3)	2225 (31,3)	
Meningite e meningococemia	586 (23,6)	715 (32,5)	495 (32,8)	317 (34,4)	2113 (29,7)	
Letalidade	16,8	18,9	19,5	17,6	18,1	
Sorogrupo						<0,001&
A	5 (0,6)	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (0,2)	
B	506 (56,7)	226 (22,3)	92 (10,6)	91 (15,6)	915 (27,2)	
C	348 (39,1)	722 (71,1)	677 (78,1)	428 (73,1)	2175 (64,8)	
W	32 (3,6)	57 (5,6)	80 (9,2)	31 (5,3)	200 (6,0)	
Y	0 (0,0)	7 (0,7)	18 (2,1)	35 (6,0)	60 (1,8)	
Fenótipo						<0,001&
B:4:P1.15 e B:4,7:P1.19,15	132(40,7)	56 (11,8)	18 (5,8)	14 (7,2)	220 (16,9)	
C:23:P1.14-6	53 (16,4)	245 (51,7)	189 (61,2)	113 (58,2)	600 (46,2)	
Outros B	67 (20,7)	61 (12,9)	14 (4,5)	17 (8,8)	159 (12,2)	
Outros C	61 (18,8)	83 (17,5)	50 (16,2)	25 (12,9)	219 (16,8)	
W ***	10 (3,1)	22 (4,6)	28 (9,1)	7 (3,6)	67 (5,1)	
Y***	1 (0,3)	7 (1,5)	10 (3,2)	18 (9,3)	36 (2,8)	

Fonte: Sinan W (1998 a 2006) e Sinan Net (2007 a 2012)

Notas: * A diferença entre as somas das categorias por variável e o número de casos estudados expressa a ausência de informação

** Teste do qui-quadrado

& Teste exato de Fisher

‡ Análise de variâncias

*** Fenótipos mais frequentes: W:2a:P1.2, W:2a:P1.5,2; W:2b:nt, W:2b:P1.2. Y:22:P1.3; Y:19,14:nt

A incidência da DM no MSP quanto ao distrito de residência não se distribuiu de forma homogênea, no período estudado. Utilizou-se o IPVS para a classificação dos distritos administrativos por áreas homogêneas (FERREIRA et al., 2006) e, com ele, verificou-se que aqueles onde residiam famílias predominantemente ricas apresentaram as menores taxas em todos os períodos, enquanto os distritos predominantemente pobres e em transição para classe média tiveram as maiores taxas ($p<0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3. Taxas anuais médias de incidência* da doença meningocócica, segundo áreas homogêneas **. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.

	Período			
	1998 a 2002 (N=2480)* Incidência * (N)	2003 a 2007 (N=3201)* Incidência * (N)	2008 a 2010 (N=1509)* Incidência * (N)	2011 a 2012 (N=921)* Incidência * (N)
IPVS**				
Predominantemente ricas	4,0 (236)	3,1 (183)	2,9 (101)	1,7 (46)
Predominantemente classe média	4,0 (595)	3,7 (535)	4,2 (362)	3,5 (214)
Transição para classe média	4,9 (791)	4,7 (783)	5,1 (520)	4,4 (301)
Predominantemente pobres	5,6 (841)	4,2 (691)	5,0 (524)	5,3 (360)
Total	4,7 (2463)	4,1 (2192)	4,6 (1507)	4,1 (921)

Fonte: Sinan W (1998 a 2006) e Sinan Net (2007 a 2012).

Notas: *A diferença entre as somas das categorias por variável e o número de casos estudados expressa a ausência de informação

* Taxa anual média de incidência por 100.000 habitantes-ano

** Classificadas segundo o índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS), (FERREIRA et al., 2006). *** Índice Paulista de Vulnerabilidade Social

Observou-se nos dados de 2003 a 2007, período da epidemia de DM pelo sorogrupo C, que a incidência nos distritos predominantemente pobres foi de 4,2 casos/100.000 habitantes-ano, enquanto que nos predominantemente ricos ela foi de 3,1 casos/100.000 habitantes-ano, ou seja, uma RT de 1,3 ($IC_{95\%}: 1,1-1,6$). Para o período de 2008 a 2010 a RT entre os distritos predominantemente pobres e ricos foi de 1,7 ($IC_{95\%}: 1,4-2,1$). Para o período após o início da vacinação, comparando-se essas mesmas taxas, verificou-se um aumento nos distritos predominantemente pobres para 5,3 casos/100.000 habitantes-ano e uma diminuição nos

distritos ricos com RT no período de 1,7 casos/100.000 habitantes-ano (Tabela 3); sendo que a RT entre estes distritos foi de 3,1 (IC_{95%}:2,3 - 4,3).

Analisando-se as taxas de incidência ajustadas para a idade, identificou-se um pico em 1998, que atingiu 4,9 casos/100.000 habitantes-ano, na vigência da epidemia do sorogrupo B. Com o início da epidemia pelo sorogrupo C, em 2004, observou-se uma elevação constante da incidência cujo pico em 2010, foi de 4,6 casos/100.000 habitantes-ano, declinando para 3,7 casos/100.000 habitantes-ano em 2012, uma diminuição de 19,6% (Figura 2 e APÊNDICE 2).

Analisou-se a tendência das taxas de incidência da doença meningocócica para o período de 2008 a 2012, constatando-se que houve um declínio significativo a partir de 2012, segundo ano após a introdução da VCMC (RR= 0,80; IC_{95%}: 0,7 a 0,9; r^2 : 0,2789; $p < 0,0001$).

Figura 2. Taxas de incidência*, mortalidade* e a letalidade da doença meningocócica. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012)

* Taxas de incidência e mortalidade ajustadas para a idade

**A vacinação teve início em setembro de 2010

As taxas de mortalidade ajustadas para a idade mantiveram-se estáveis, variando de 0,8 óbitos/100.000 habitantes-ano, em 1998 a 0,6 óbitos/100.000 habitantes-ano, em 2002. Analisando-se a tendência da taxa de mortalidade para o período de 2008 a 2012, não se pode verificar declínio significativo após a introdução da VCMC (RR=0,80; IC_{95%}: 0,6 – 1,04; r²: 0,1388; p= 0,098).

A letalidade média do período foi de 18,1%, variando de 13,6% em 2002 para 21,3 % em 2007 (Figura 2). A letalidade no período de 1998 a 2012 por ano e faixa etária está apresentada no APÊNDICE 3.

Tabela 4. Taxas anuais médias de mortalidade* da doença meningocócica segundo áreas homogêneas **. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

	Período			
	1998 a 2002 (N=416)* Mortalidade* (N)	2003 a 2007 (N=415)* Mortalidade* (N)	2008 a 2010 (N=294)* Mortalidade* (N)	2011 a 2012 (N=162)* Mortalidade* (N)
IPVS**				
Predominantemente ricas	0,5 (28)	0,4 (22)	0,8 (26)	0,2 (6)
Predominantemente classe média	0,6 (90)	0,7 (97)	0,7 (59)	0,5 (31)
Transição para classe média	0,8 (137)	0,9 (146)	1,0 (98)	0,8 (53)
Predominantemente pobres	1,0 (156)	0,9 (149)	1,1 (110)	1,1 (72)
Total	0,8 (411)	0,8 (414)	0,9 (293)	0,7 (162)

Fonte: Sinan W (1998 a 2006) e Sinan Net (2007 a 2012)

Notas * A diferença entre as somas das categorias por variável e o número de casos estudados expressa a ausência de informação

* Taxa anual média de mortalidade por 100.000 habitantes-ano

**Classificadas segundo o Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (FERREIRA et al., 2006).

Na análise do IPVS para as taxas de mortalidade dos distritos do MSP, observou-se que houve poucas variações nos períodos de 1998 a 2002 (predomínio do sorogrupo B) e de 2003 a 2007 (predomínio do sorogrupo C) (Tabela 4). Neles, comparando-se a RT entre as áreas mais pobres e as mais ricas, chegou-se a valores de RT=2,2 (IC_{95%}:1,5-3,3) e RT=2,4 (IC_{95%}:1,6-3,8), respectivamente. No período de 2008 a 2010, a RT entre os distritos predominantemente pobres e os ricos foi de 1,4 (IC_{95%}:0,9–

2,1). Para o último período (2011 a 2012) as áreas predominantemente pobres apresentaram taxa de mortalidade de 1,1 óbitos/100.000 habitantes-ano e as predominantemente ricas de 0,2 óbitos/100.000 habitantes-ano (Tabela 4), portanto RT de 4,8 ($IC_{95\%}$: 2,1-4,1).

Analisando-se as taxas de incidência de DM por sorogrupo (Figura 3 e APÊNDICE 4), pôde-se verificar as epidemias pelos sorogrupos B (1998 a 2002) e C (2004 a 2012) e, ainda, a elevação dos casos associados aos sorogrupos W e Y, especialmente a partir de 2005.

Analisou-se a tendência da incidência de DM pelo sorogrupo C para o período de 2008 a 2012, entretanto não foi verificado declínio significativo após a introdução da VCMC ($RR = 0,80$; $IC_{95\%}$: 0,7 – 1,03; r^2 : 0,0881; $p = 0,100$).

Figura 3. Taxas de incidência* da doença meningocócica segundo o sorogrupo da *Neisseria meningitidis*. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012).

* Taxa por 100.000 habitantes/ano

5.2. IMPACTO DA VCMC NO MSP

Incidência

Inicialmente analisou-se o padrão de sazonalidade no período de estudo, abrangendo o total de casos de DM, o total de casos de DM em menores de cinco anos e o total de casos da doença nos menores de cinco anos associados ao sorogrupo C. Nesse último grupo, o objetivo da análise foi identificar possíveis mudanças no padrão sazonal após a introdução da VCMC (Figura 4).

Vale salientar que as escalas utilizadas na Figura 4 para as três categorias são distintas. A análise dos três grupos explicita que as características da variação sazonal entre os menores de cinco anos se modificaram após a introdução da VCMC.

Figura 4. Distribuição de casos de doença meningocócica segundo o ano e mês de início dos sintomas para todas as faixas etárias (A)*, em menores de cinco anos (B)* e em menores de cinco anos para casos confirmados para o sorogrupo C (C)*. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012).

Notas: * As figuras A, B e C possuem escalas distintas.

A linha preta representa o número médio dos casos para o período

Análise de Tendência da DM Incluindo Todos os Sorogrupos

Examinando a série histórica da DM por faixa etária, no período de 1998 a 2012 (Figura 5) e se analisando a tendência da DM entre menores de cinco anos de 2008 a 2012, verificou-se declínio significativo a partir de 2011, acentuando-se em 2012 ($RR=0,48$; $IC_{95\%}$: 0,38 – 0,60; r^2 : 0,6518; $p<0,0001$).

Figura 5. Taxas de incidência * da doença meningocócica, segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012)

*Por 100.000 habitantes-ano

Por conseguinte, analisando-se a tendência para as demais faixas etárias verificamos somente oscilação: i) cinco a nove anos ($RR=0,94$; $IC_{95\%}$: 0,69 – 1,29; r^2 : 0,1491; $p=0,715$); ii) dez a 14 anos ($RR=1,21$; $IC_{95\%}$: 0,81 – 1,81; r^2 : 0,1050; $p=0,345$); iii) 15 a 19 anos ($RR=1,55$; $IC_{95\%}$: 0,97 – 2,48; r^2 : 0,1291; $p=0,066$); iv) 20 a 29 anos ($RR=0,81$; $IC_{95\%}$: 0,53 – 1,22; r^2 : 0,0852; $p=0,321$); v) 30 a 39 anos ($RR=0,98$; $IC_{95\%}$: 0,60 – 1,61; r^2 : 0,0897;

$p= 0,951$); vi) 40 anos e mais ($RR= 1,1$; $IC_{95\%}: 0,80 - 1,54$; $r^2: 0,1372$; $p= 0,527$).

Figura 6. Taxas de incidência * da doença meningocócica na faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012).

*Por 100.000 habitantes-ano

Ao analisar-se a tendência da incidência da DM no grupo etário de menores de cinco anos entre 2008 e 2012 (Figura 6), verificou-se uma tendência de declínio significativo a partir de 2012 para os menores um ano ($RR= 0,48$; $IC_{95\%}: 0,32 - 0,72$; $r^2: 0,5670$; $p< 0,0001$), a partir de 2011, para as crianças com um ano de idade ($RR= 0,31$; $IC_{95\%}: 0,17 - 0,54$; $r^2: 0,5577$; $p< 0,0001$). Este declínio também pôde ser observado a partir de 2012 entre aqueles com dois anos ($RR= 0,25$; $IC_{95\%}: 0,13 - 0,51$; $r^2: 0,4623$; $p< 0,0001$) e três anos de idade ($RR= 0,51$; $IC_{95\%}: 0,31 - 0,84$; $r^2: 0,3423$; $p= 0,008$). Além disso, verificou-se estabilidade nas taxas de incidência entre as crianças com quatro anos de idade ($RR= 1,40$; $IC_{95\%}: 0,7 - 2,67$; $r^2: 0,2259$; $p= 0,300$).

Evolução das Razões de Taxas no Período após Introdução da VCMC

Por sua vez, para analisar as taxas de incidência semestrais de 2008 a 2012 para esses mesmos grupos etários e estimar as RT tomando o primeiro e o segundo semestres de 2010 como referência, pode-se verificar RT menor do que a unidade, nos dois semestres de 2011 (coorte de nascidos de 2011) e nos dois de 2012 (coorte de nascidos de 2012), para menores de um ano. Para o grupo etário de um ano, a RT apresentou-se menor do que a unidade nos dois semestres de 2011 (coorte de nascidos de 2010) e nos dois de 2012 (coorte de nascidos de 2011). Com referência às crianças de dois anos, a RT apresentou-se menor do que a unidade no segundo semestre de 2011 (coorte de nascidos de 2009) e nos dois semestres de 2012 (coorte de nascidos em 2010). As RT se mantiveram acima da unidade para as crianças de três anos, em todos os semestres de 2011 (coorte de nascidos em 2008) e 2012 (coorte de nascidos em 2009). Na faixa etária de quatro anos, não exposta à vacinação, a RT apresentou-se menor do que a unidade nos dois semestres de 2011 (coorte de nascidos de 2007) e nos dois de 2012 (coorte de nascidos de 2008) (Figura 7).

Figura 7. Taxas de incidência e razão de taxas da doença meningocócica por semestre na faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Fonte: Sinan Net * Taxa para 100.000 habitantes-ano.

Quantificação do Impacto na População da VCMC

Para quantificar o impacto na população da introdução do esquema adotado pelo PNI para a VCMC, apresentou-se inicialmente, a incidência ano a ano de 2008 a 2012, por faixa etária e as estimativas das RT relativas a 2012 (segundo ano após a introdução da VCMC), tomando como referência o ano de 2009, ou seja, o ano sem intervenção e o ano de 2010, pois foi o ano em que alcançou as taxas mais elevadas no período, embora nos últimos três meses tenha sido iniciada a vacinação com a VCMC (Tabela 5). Para as faixas etárias que apresentaram o $RT < 1$ estimou-se a FPP. Com essa fração, quantificou-se o impacto da introdução da VCMC na população.

Os dados apontaram um impacto expresso pela FPP tendo como ano de referência o ano de 2009 *versus* o ano de 2012 de 62,7%, 69,6% e de 61,4% para menores de um ano, um, dois anos, respectivamente. Ao utilizar-se como ano de referência o ano de 2010, que embora tenha sido o ano de pico da epidemia, também foi o ano de introdução da VCMC nos três últimos meses do ano (ano do início da intervenção), a FPP apresentou valores muito semelhantes de 63,6%; 69,8% e 72,3% para os menores de um ano, um ano e dois anos, respectivamente (Tabela 5). As demais faixas etárias não apresentaram impacto (Tabela 5).

Tabela 5. Taxas de incidência* da doença meningocócica (todos os sorogrupos) por faixa etária, estimativas das razões de taxas e da fração prevenida na população, comparando os períodos anterior e posterior à introdução da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Faixa etária (anos)	Ano										2012 versus 2009	FPP* 2012 versus 2009 (%)	2012 versus 2010	FPP* 2012 versus 2010 (%)
	2008		2009		2010		2011		2012		RT [£] (IC _{95%})		RT [£] (IC _{95%})	
	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa				
< 1	71	45,7	90	59,3	90	60,9	57	36,8	36	22,2	0,4 (0,2-0,5)	62,7	0,4 (0,2 - 0,5)	63,6
Um	50	33,3	50	34,1	49	34,3	25	16,8	16	10,4	0,3 (0,2-0,5)	69,6	0,3 (0,2 - 0,5)	69,8
Dois	39	26,5	25	17,4	34	24,3	26	18,0	10	6,7	0,4 (0,2-0,8)	61,4	0,3 (0,1 - 0,6)	72,3
Três	47	32,2	25	17,5	21	15,1	36	25,3	24	16,6	0,9 (0,5-1,6)		1,1 (0,6 - 2,0)	
Quatro	16	10,9	26	18,1	33	23,5	27	19,1	22	15,4	0,8 (0,5-1,5)		0,7 (0,4 - 1,1)	
Menos de 5	223	29,9	216	29,7	227	31,9	171	23,4	108	14,3	0,5 (0,4-0,6)	51,7	0,4 (0,3 - 0,6)	55,1
5 a 9	83	10,7	64	8,3	81	10,7	90	12,1	74	10,1	1,2 (0,8-1,7)		0,9 (0,7 - 1,3)	
10 a 14	45	5,1	37	4,2	43	5	43	5,1	51	6,2	1,5 (1,0-2,2)		1,3 (0,8 - 1,9)	
15 a 19	29	3,3	32	3,7	37	4,4	34	4,0	44	5,1	1,4 (0,9-2,2)		1,2 (0,8 - 1,8)	
20 a 29	51	2,5	40	1,9	37	1,8	42	2,1	40	2	1,0 (0,7-1,6)		1,1 (0,7 - 1,8)	
30 a 39	31	1,7	27	1,4	26	1,4	38	2,0	32	1,6	1,1 (0,7-1,2)		1,2 (0,7 - 2, 0)	
40 e mais	64	1,6	52	1,3	64	1,6	76	1,8	78	1,8	1,4 (1,0-2,0)		1,2 (0,8 - 1,6)	
Total	526	4,6	468	4,2	515	4,6	494	4,4	427	3,7	0,9 (0,8-1,0)	11,9	0,8 (0,7 – 0,9)	19,6

Fonte: Sinan Net (2008- 2012)

Nota: * Taxa de incidência por 100.000 habitantes-ano

[£] RT = Razão de Taxas ; ^{*} FPP= Fração prevenida na população (FPP), estimada quando a RT for <1 [FPP = 1 – RT]

Apresentação Espacial do Impacto da VCMC

Analisando-se a incidência global da DM (todas as faixas etárias) no MSP, por DA, de 2008 a 2012, verificou-se que no primeiro ano da série a taxa média para a cidade situava-se em 4,5 casos/100.000 habitantes-ano; porém segundo o distrito administrativo a variação era muito ampla, de zero a 21,3 casos/100.000 habitantes-ano. Por sua vez, ao analisar-se a situação dois anos após a introdução da VCMC, identificou-se uma queda da incidência média do MSP em torno de 3,8 casos/100.000 habitantes-ano (15,0%), porém mantendo uma variação de zero a 24,2 casos/100.000 habitantes-ano, conforme o distrito. Entre aqueles em que as taxas foram muito elevadas, destacaram-se Marsilac, Brás, Sé e Parque do Carmo, todos classificados pelo IPVS como de elevada vulnerabilidade e predominantemente pobres (Figura 8).

Entretanto, ao analisar-se a incidência média da DM para o MSP, entre crianças menores de cinco anos para 2008 a 2012, verificou-se uma queda acentuada dessa taxa de 26,1 casos/100.000 habitantes-ano, variando de zero a 112,9 casos/100.000 habitantes-ano, em 2008, para 13,7 casos/100.000 habitantes-ano, conforme o distrito administrativo, em 2012. Porém, as amplas disparidades mantiveram-se, pois a variação foi de zero a 126,9 casos/100.000 habitantes-ano, conforme o distrito administrativo, destacando-se dos distritos de Sé, República e Parque do Carmo (Figura 9).

Figura 8. Taxas de incidência* da doença meningocócica segundo distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Fonte: Sinan Net (2008- 2012).

*Taxa por 100.000 habitantes-ano

Figura 9. Taxas de incidência* da doença meningocócica na faixa etária de menores de cinco anos, segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Fonte: Sinan Net (2008- 2012). *Taxa por 100.000 habitantes-ano

Análise de Tendência da Incidência da DM Associada ao Sorogrupo C

As taxas da DM pelo sorogrupo C começaram a elevar-se de forma consistente no MSP, a partir de 2004 e atingiram seu pico em 2010. Analisando a tendência de 2008 a 2012 verificou-se uma oscilação para taxas mais baixas, mas sem configurar uma tendência ($RR= 0,85$; $IC_{95\%}$: $0,71 - 1,0$; $r^2 = 0,0881$; $p=0,100$) (Figuras 10 e 11).

Figura 10. Taxas de incidência* da doença meningocócica pelo sorogrupo C segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012)

*Taxa para 100.000 habitantes-ano

A série histórica da DM pelo sorogrupo C por faixa etária, para o período de interesse está apresentada na Figura 10. Analisando-se a tendência da DM pelo sorogrupo C no período 2008 a 2012, entre menores de cinco anos, pode se verificar declínio significativo a partir de 2011, acentuando-se em 2012 ($RR=0,29$; $r^2=0,6532$; $IC_{95\%}$: $0,18 - 0,43$; $p<0,0001$). Na análise da tendência para as demais faixas etárias, verificou-se somente oscilação: i) cinco a nove anos ($RR=1,15$; $IC_{95\%}$: $0,71 - 1,86$;

$r^2=0,0396$; $p=0,551$); ii) dez a 14 anos ($RR=1,24$; IC 95%:0,72 – 2,15; $r^2=0,1564$; $p=0,425$); iii) 15 a 19 anos ($RR=1,68$; IC 95%:0,86 – 3,26; $r^2=0,1603$; $p=0,126$); iv) 20 a 29 anos ($RR=1,30$; IC 95%:0,75 – 2,25; $r^2=0,0818$; $p=0,342$); v) 30 a 39 anos ($RR=1,7$; IC 95%:0,83 – 3,61; $r^2=0,1142$; $p=0,142$); vi) 40 anos e mais ($RR=1,14$; IC 95%: 0,73 – 1,78 ; $r^2=0,1849$; $p=0,543$).

Figura 11. Taxas de incidência* da doença meningocócica pelo sorogrupo C na faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012)

*Taxa para 100.000 habitantes-ano

Ao analisar-se a tendência da incidência da DM no grupo etário de menores de cinco anos, entre 2008 e 2012 (Figura 11), verificou-se declínio significativo a partir de 2011, acentuado em 2012 para os menores um ano ($RR=0,27$; IC 95%:0,13 – 0,55; $r^2=0,5961$; $p< 0,0001$); a partir de 2011 para as crianças com um ano de idade, atingindo zero em 2012 ($RR=0,27$; IC 95%:0,11 – 0,68; $r^2=0,6956$; $p=0,005$); a partir de 2012, entre aqueles com dois anos de idade ($RR=0,13$; IC 95%:0,03 – 0,57; $r^2=0,4142$; $p=0,007$) e três anos de idade ($RR=0,35$; IC 95%:0,14 – 0,9; $r^2=0,2458$; $p=0,029$); e

estabilidade nas taxas de incidência entre as crianças com quatro anos de idade ($RR=1,31$; $IC_{95\%}:0,49-3,53$; $r^2=0,1086$; $p=0,587$).

Evolução das Razões de Taxas no Período após Introdução da VCMC para casos de DM Associados ao Sorogrupo C

Por sua vez, ao se analisar as taxas de incidência semestrais de 2008 a 2012 para esses mesmos grupos etários e estimar-se as RT, tomando-se o primeiro e o segundo semestres de 2010 como referência, verificou-se RT menor do que a unidade nos dois semestres tanto de 2011 (coorte de nascidos de 2011) quanto de 2012 (coorte de nascidos de 2012), para menores de um ano. Para o grupo etário de um ano, a RT apresentou-se menor do que a unidade nos dois semestres de 2011 (coorte de nascidos de 2010) e nos dois de 2012 (coorte de nascidos de 2011). Com referência às crianças de dois anos, a RT apresentou-se menor do que a unidade no segundo semestre de 2011 (coorte de nascidos de 2009) e nos dois semestres de 2012 (coorte de nascidos em 2010). As RT mostraram-se abaixo da unidade para as crianças de três anos, a partir do primeiro semestre de 2012 (coorte de nascidos em 2009). Na faixa etária de quatro anos, não exposta à vacinação a RT apresentou-se menor do que a unidade nos dois semestres de 2012 (coorte de nascidos de 2008) (Figura 12).

Figura 12. Taxas de incidência* e razão de taxas da doença meningocócica por semestre na faixa etária de menores de cinco anos e sorogrupo C. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Fonte: Sinan Net * Taxa para 100.000 habitantes-ano.

Quantificação do Impacto na População da Incidência da DM Associada ao Sorogrupo C

Para quantificar o impacto na população da introdução do esquema adotado pelo PNI para a VCMC, foram apresentadas as incidências ano a ano de 2008 a 2012, por faixa etária e as estimativas das RT relativas a 2012 (segundo ano após a introdução da VCMC). Tomou-se como referência os anos de 2009 (ano prévio à intervenção) e 2010 (ano em que a intervenção foi iniciada nos últimos três meses do ano) (Tabela 5). Para as faixas etárias que apresentaram o $RT < 1$ estimou-se a FPP, por meio da qual se quantificou o impacto na população.

Os dados apontaram um impacto expresso pela FPP de 81,6% e 67,8% para menores de dois anos e de dois a três anos, respectivamente; tendo-se como referência o ano de 2009. Ao se utilizar o ano de referência de 2010, o impacto expresso pela FPP foi de 84,2% e 42,3% para os menores de dois anos e de dois a três anos, respectivamente. As demais faixas etárias não apresentaram impacto, segundo os dados apresentados (Tabela 6).

Tabela 6. Taxas de incidência* da doença meningocócica pelo sorogrupo C e faixa etária, estimativas das razões de taxas e da fração prevenida na população, comparando os períodos anterior e posterior à introdução da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Faixa etária (anos)	Ano										2012 versus 2009 RT [£] (IC _{95%})	FPP* 2012 versus 2009 (%)	2012 versus 2010 RT [£] (IC _{95%})	FPP* 2012 versus 2010
	2008		2009		2010		2011		2012					
	N	Taxa*	N	Taxa*	N	Taxa*	N	Taxa*	N	Taxa*				
Menos de 2	57	18,7	52	17,4	58	20,0	18	5,90	10	3,2	0,2 (0,1-0,3)	81,6	0,2 (0,1 – 0,7)	84,2
2 a 3	32	10,9	24	8,4	22	7,9	31	10,80	8	2,7	0,3 (0,1-0,7)	67,9	0,3 (0,2 – 0,8)	42,3
Quatro	7	4,8	12	8,4	11	7,8	13	9,2	9	6,3	0,7 (0,3-1,8)		0,8 (0,3 – 1,9)	
Menos de 5	96	12,9	88	12,1	91	12,8	62	8,5	27	3,6	0,3 (0,2-0,5)	70,2	0,3 (0,2 – 0,4)	72,0
5 a 9	32	4,1	30	3,9	34	4,5	36	4,8	35	4,8	1,2 (0,7-2,0)		1,1 (0,7 - 1,7)	
10 a 14	24	2,7	16	1,8	23	2,6	26	3,1	28	3,4	1,9 (1,1-3,4)		1,3 (0,7 – 2,2)	
15 a 19	14	1,6	16	1,9	23	2,7	23	2,7	23	2,7	1,4 (0,8-2,7)		1,0 (0,6 – 1,8)	
20 a 29	23	1,1	22	1,1	21	1	21	1	29	1,5	1,4 (0,8-2,4)		1,4 (0,8 – 2,5)	
30 a 39	11	0,6	13	0,7	12	0,6	14	0,7	20	1,0	1,5 (0,7-3,0)		1,6 (0,8 – 3,3)	
40 e mais	35	0,9	26	0,6	27	0,7	40	0,9	44	1,0	1,6 (1,0-2,6)		1,6 (1,0 – 2,5)	
Total	235	1,1	211	1,9	231	2,1	222	2,0	206	1,8	1,0 (0,8-1,2)		0,9 (0,9 – 1,4)	

Fonte: Sinan Net (2008-2012)

Nota: *Taxa de incidência por 100.000 habitantes-ano

£ RT= Razão de taxas

* FPP= Fração prevenida na população (FPP), estimada quando a RT for <1 [FPP = 1 – RT]

Apresentação Espacial do Impacto da VCMC em Casos de DM Associados ao Sorogrupo C

A análise da taxa de incidência média da DM confirmada para o sorogrupo C nos menores de cinco anos, por DA, no MSP, de 2008 a 2012 demonstra que houve queda da incidência média no MSP (Figura 13) de 9,8 casos/100.000 habitantes-ano (variando de zero a 112,9 casos/100.000 habitantes-ano), para 2,4 casos/100.000 habitantes-ano (variando zero a 34,7casos/100.000 habitantes-ano). Em 2012, somente três distritos administrativos mantinham taxas de incidência acima de 20,0 casos/100.000 habitantes-ano (República, Jaguaré e Carrão). Na Figura 13 pode-se observar o declínio das taxas de incidência dos casos de DM confirmados para o sorogrupo C após a introdução da VCMC, em 2010, com 80 distritos com taxas iguais a zero.

Figura 13. Taxas de incidência* da doença meningocócica na faixa etária de menores de cinco anos e sorogrupo C, segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Fonte: Sinan Net (2008-2012)

*Taxa para 100.000 habitantes-ano

Análise de Tendência da Mortalidade por DM incluindo todos os Sorogrupos

Avaliando-se o impacto da VCMC nas taxas de mortalidade para todas as faixas etárias (Figura 14), verificou-se uma elevação de 2008 até 2010, seguida de declínio de 18,1% em 2010, com 0,8 óbitos/100.000 habitantes-ano para 0,6 óbitos/100.000 habitantes-ano em 2012, porém, sem configurar uma tendência ($RR=0,78$; $IC_{95\%}$: 0,58 – 1,0; $r^2=0,1388$; $p=0,098$).

Analizando-se a tendência da mortalidade por DM entre menores de cinco anos para o período 2008 a 2012, verificou-se declínio significativo a partir de 2011, acentuado em 2012 ($RR= 0,27$; $IC_{95\%}$: 0,14 – 0,52; $r^2= 0,5733$; $p<0,0001$). Por sua vez, verificou-se uma tendência de elevação da mortalidade na faixa etária de dez a 14 anos ($RR= 8,02$; $IC_{95\%}$: 1,8 – 35,1; $r^2= 0,4232$; $p= 0,006$). Analisando-se a tendência para as demais faixas etárias, verificou-se somente oscilação: i) cinco a nove anos ($RR=0,70$; $IC_{95\%}$:0,25 – 1,98; $r^2=0,2523$; $p=0,508$); ii) 15 a 19 anos ($RR=1,53$; $IC_{95\%}$:0,62 – 3,75; $r^2=0,2959$; $p=0,349$); iii) 20 a 29 anos ($RR=0,87$; $IC_{95\%}$:0,39 – 1,95; $r^2=0,2245$; $p=0,744$); iv) 30 a 39 anos ($RR=0,74$; $IC_{95\%}$:0,27 – 1,99; $r^2=0,1466$; $p=0,554$); v) 40 anos e mais ($RR=0,97$; $IC_{95\%}$:0,49 – 1,91; $r^2=0,0713$; $p=0,930$).

Em relação às taxas de mortalidade por faixa etária, efetuando-se as mesmas comparações no grupo etário de menores de cinco anos houve queda de 6,5 óbitos/100.000 habitantes-ano em 2008, para 1,6 óbitos/100.000 habitantes-ano em 2012, perfazendo uma diminuição de 74,8%.

Figura 14. Taxas de mortalidade * da doença meningocócica segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012)

*Taxa para 100.000 habitantes-ano

Ao analisar-se a tendência das taxas de mortalidade da DM, nas faixas etárias de menores de cinco anos, entre 2008 e 2012 (Figura 15), verificou-se uma tendência de declínio significativo a partir de 2011, a qual se manteve em 2012, para: i) menores um ano ($RR=0,15$; $IC_{95\%}:0,04-0,51$; $r^2=0,5638$; $p=0,002$); e ii) crianças com um ano de idade ($RR=0,1$; $IC_{95\%}:0,1-0,56$; $r^2=0,5571$; $p=0,026$). Crianças com dois anos de idade apresentam queda a partir de 2011, porém não se mostrou significativa ($RR=0,20$; $IC_{95\%}:0,2-1,7$; $r^2=0,2679$; $p=0,139$); assim como nas crianças de três anos de idade ($RR=0,43$; $IC_{95\%}:0,11-1,7$; $r^2=0,1870$; $p=0,233$). Observou-se também uma tendência crescente entre as crianças com quatro anos de idade ($RR=2,0$; $IC_{95\%}:0,4-11,1$; $r^2=0,2653$; $p=0,409$), porém sem significância estatística.

Figura 15. Taxas de mortalidade * da doença meningocócica na faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012)

*Taxa para 100.000 habitantes-ano

Evolução das Razões de Taxas de Mortalidade por DM para Todos os Sorogrupos no Período após a Introdução da VCMC

Por sua vez, analisando-se as taxas de mortalidade semestrais de 2008 a 2012 para esses mesmos grupos etários e estimando-se as RT, de forma a tomar o primeiro e o segundo semestres de 2010 como referência, pôde-se verificar RT menores do que a unidade nos dois semestres de 2011 (coorte de nascidos de 2011) e nos dois de 2012 (coorte de nascidos de 2012), para menores de um ano. Para o grupo etário de um ano, a RT apresentou-se menor do que a unidade nos dois semestres de 2011 (coorte de nascidos de 2010) e nos dois de 2012 (coorte de nascidos de 2011). Com referência às crianças de dois anos, a RT apresentou-se menor do que a unidade no segundo semestre de 2011

(coorte de nascidos de 2009) e nos dois semestres de 2012 (coorte de nascidos em 2010). As RT mostraram-se abaixo da unidade para as crianças de três anos, no segundo semestre de 2011 (coorte de nascidos de 2008) e nos dois de 2012 (coorte de nascidos em 2009). Já na faixa etária de quatro anos, não exposta à vacinação, a RT não se apresentou menor do que a unidade (Figura 16).

Figura 16. Taxas de mortalidade* e razão de taxas da doença meningocócica por semestre na faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Fonte: Sinan Net * Taxa para 100.000 habitantes-ano.

Tabela 7. Taxas de mortalidade* da doença meningocócica (todos os sorogrupos) por faixa etária, estimativas das razões de taxas e da fração de prevenção na população, comparando os períodos anterior e posterior à introdução da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Faixa etária (anos)	Ano										2012 versus 2009 RT [£] (IC _{95%})	FPP* 2012 versus 2009 (%)	2012 versus 2010 RT [£] (IC _{95%})	FPP* 2012 versus 2010 (%)
	2008		2009		2010		2011		2012					
	N	Taxa*	N	Taxa*	N	Taxa*	N	Taxa*	N	Taxa*				
Menos de 2	29	9,5	28	9,4	36	12,4	8	2,60	4	1,3	0,1 (0,05-0,4)	86,2	0,1 (0,03-0,3)	89,5
2 a 3	12	4,1	9	6,3	7	2,5	8	5,50	4	1,4	0,2 (0,07-0,7)	77,8	0,5 (0,2-1,9)	
Quatro	2	1,4	8	5,6	2	1,4	5	3,5	4	2,8	0,5 (0,2-1,7)		2,0 (0,4 – 10,7)	
Menos de 5	43	5,8	45	6,2	45	6,3	21	2,9	12	1,6	0,3 (0,1-0,5)	74,2	0,2 (0,1 – 0,5)	74,9
5 a 9	9	1,2	6	0,8	13	1,7	15	2	6	0,8	1,0 (0,3-3,2)		0,5 (0,2 – 1,3)	
10 a 14	2	0,2	6	0,7	6	0,7	6	0,7	15	1,8	2,7 (1,0-6,9)		2,6 (1,0 – 6,9)	
15 a 19	8	0,9	9	1,0	4	0,5	3	0,3	12	1,4	1,3 (0,6- 3,2)		3,0 (1,0 – 9,2)	
20 a 29	13	0,6	8	0,4	8	0,4	4	0,2	11	0,5	1,4 (0,6-3,5)		1,4 (0,6 – 3,6)	
30 a 39	9	0,5	5	0,3	7	0,4	12	0,6	7	0,4	1,3 (0,4-4,2)		1,0 (0,4 – 2,8)	
40 e mais	16	0,4	13	0,3	19	0,5	21	0,5	17	0,4	1,2 (0,6-2,5)		0,9 (0,5 – 1,7)	
Total	100	0,8	92	0,8	102	0,9	82	0,7	80	0,6	0,9 (0,6-1,2)		0,8 (0,6 – 1,0)	22,2

Fonte: Sinan Net (2008- 2012)

Nota: * Taxa de mortalidade por 100.000 habitantes-ano

[£] RT = Razão de taxas ^{*} FPP= Fração prevenida na população (FPP), estimada quando a RT for <1 [FPP = 1 – RT]

Quantificação do Impacto nas Taxas de Mortalidade por DM na População para Todos os Sorogrupos após a Introdução da VCMC

Os dados apontaram, utilizando-se o ano de 2009 como referência, um impacto expresso pela FPP de 86,2% e 77,8% para, respectivamente, menores de dois anos e de dois a três anos (Tabela 7). Ao utilizar-se o ano de 2010 como referência, o impacto expresso pela FPP foi de 89,5% somente na faixa etária de menores de dois anos (Tabela 7).

Apresentação Espacial do Impacto da VCMC nas Taxas de Mortalidade por DM por Todos os Sorogrupos

Analisando-se as taxas médias de mortalidade no MSP, verificou-se que a mesma oscilou entre 0,9/100.000 habitantes-ano, em 2008, e 0,7/100.000 habitantes-ano, em 2012. No entanto, verificou-se que de 2010 a 2012, houve uma diminuição do número de distritos com taxas acima da média do MSP, passando de 45 para 36 distritos. Em 2012, a RT foi de 11,3; entre a taxa de mortalidade do distrito com maior taxa, e a média do município (Figura 17).

Porém, ao se analisar essas taxas para a faixa etária de menores de cinco anos, na Figura 18, pôde-se observar um declínio de 5,9 óbitos/100.000 habitantes-ano, em 2010, para 1,6 óbitos/100.000 habitantes-ano, em 2012. Verificou-se, porém, que de 2010 a 2012, houve uma diminuição do número de distritos com taxas acima da média do MSP de 33 para 10 distritos e a RT foi de 22,0 (2012), entre o distrito com maior taxa e a média do município (Figura 17).

Figura 17. Taxas de mortalidade* da doença meningocócica, segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Fonte: Sinan Net (2008- 2012)

*Taxa por 100.000 habitantes-ano

Figura 18. Taxas de mortalidade* da doença meningocócica na faixa etária de menores de cinco, segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Fonte: Sinan Net (2008- 2012)

*Taxa por 100.000 habitantes-ano

Análise de Tendência da Mortalidade por DM Associada ao Sorogrupo C

Em relação ao impacto da VCMC para as taxas de mortalidade dos casos de DM confirmados para o sorogrupo C, analisando a tendência de 2008 a 2012, portanto, abrangendo o período anterior e posterior à introdução da VCMC, verificou-se que a mesma oscilou de 0,4 óbitos /100.000 habitantes-ano em 2008, para 0,3 óbitos/100.000 habitantes-ano nos dois anos que se seguiram à sua introdução, sem apresentar tendência ($RR=0,97$; $IC_{95\%}:0,62 - 1,5$; $r^2=0,0813$; $p=0,911$).

Figura 19. Taxas de mortalidade* da doença meningocócica pelo sorogrupo C, segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012) *Taxa para 100.000 habitantes-ano

Analisando-se a tendência da mortalidade por DM pelo sorogrupo C por grupo etário (Figura 19), período 2008 a 2012, verificou-se entre menores de cinco anos um declínio significativo a partir de 2011, acentuado em 2012 ($RR=0,16$; $IC_{95\%}:0,03-0,73$; $r^2=0,3702$; $p=0,018$). Por conseguinte, analisando-se a tendência para as demais faixas etárias verificou-se somente oscilação sem definição de tendência: i) 5 a 9 anos ($RR=0,42$;

IC_{95%}: 0,08 – 2,2; $r^2=0,2270$; $p=0,304$); ii) 10 a 14 anos (RR=4,3; IC_{95%}: 0,9 – 20,15; $r^2=0,3832$; $p=0,066$; iii) 15 a 19 anos (RR=1,5; IC_{95%}: 0,43 – 5,43; $r^2=0,2109$; $p=0,507$); iv) 20 a 29 anos (RR=1,4; IC_{95%}: 0,45 – 4,56; $r^2=0,4344$; $p=0,528$); v) 30 a 39 anos (RR=0,71; IC_{95%}: 0,61 – 3,19; $r^2=0,0231$; $p=0,661$); vi) 40 anos e mais (RR=1,4; IC_{95%}: 0,55 – 3,70; $r^2=0,1097$; $p=0,456$).

Figura 20. Taxas de mortalidade* da doença meningocócica pelo sorogrupo C em faixa etária de menores de cinco anos. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012)

*Taxa para 100.000 habitantes-ano

Ao analisar-se a tendência das taxas de mortalidade da DM associada ao sorogrupo C nas faixas etárias de menores de cinco anos, entre 2008 e 2012 (Figura 18), verificou-se uma tendência de declínio a partir de 2011 a qual se manteve em 2012, para crianças de zero a dois anos de idade (RR=0,1; IC_{95%}: 0,01 – 0,76; $r^2=0,3995$; $p=0,026$). Para as crianças de três e quatro anos pôde-se verificar declínio em 2012, porém, sem significância estatística (RR=0,50; IC_{95%}: 0,4 – 5,6; $r^2=0,2541$; $p=0,579$). Não foram analisadas, no entanto, as idades desagregadas ano a ano em

razão do pequeno número de eventos, incluindo zero para algumas faixas etárias.

Evolução das Razões de Taxas de Mortalidade por DM Associada ao Sorogrupo C no Período após a Introdução da VCMC

Por conseguinte, na análise das taxas de mortalidade semestrais de 2008 a 2012 para o grupo etário de menores de cinco anos, desagregados ano a ano e estimativa das RT tomando o primeiro e o segundo semestres de 2010 como referências, pôde-se verificar RT menores do que a unidade nos dois semestres de 2011 (coorte de nascidos de 2011) e nos dois de 2012 (coorte de nascidos de 2012), para menores de um ano. Para o grupo etário de um ano, a RT apresentou-se menor do que a unidade nos dois semestres de 2011 (coorte de nascidos de 2010) e nos dois de 2012 (coorte de nascidos de 2011). Com referência às crianças de dois anos, a RT apresentou-se menor do que a unidade no primeiro semestre de 2012 (coorte de nascidos em 2010). As RT mostraram-se abaixo da unidade para as crianças de três anos, no primeiro semestre de 2012 (coorte de nascidos em 2009). Na faixa etária de quatro anos, não exposta à vacinação, a RT não se apresentou menor do que a unidade (Figura 21).

Figura 21. Taxas de mortalidade* e razão de taxas da doença meningocócica por semestre na faixa etária de menores de cinco anos e sorogrupo C. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Fonte: Sinan Net * Taxa para 100.000 habitantes-ano.

Tabela 8. Taxas de mortalidade* da doença meningocócica pelo sorogrupo C, segundo a faixa etária, e estimativas das razões de taxa e da fração de prevenção na população, comparando os períodos anterior e posterior à introdução da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Faixa etária (anos)	Ano										2012 versus 2009 RT [£] (IC _{95%})	FPP [¥] 2012 versus 2009 (%)	2012 versus 2010 RT [£] (IC _{95%})	FPP [¥] 2012 versus 2010 (%)
	2008		2009		2010		2011		2012					
	N	Taxa*	N	Taxa*	N	Taxa*	N	Taxa*	N	Taxa*				
Menos de 4	12	2,0	11	1,9	12	2,1	7	1,2	2	0,3	0,2 (0,03-0,8)	84,2	0,,2 (0,03-0,7)	85,7
Quatro	0	0,0	2	1,4	0	0.0	3	2,1	0	0,0				
Menos de 5	12	1,6	13	1,8	12	1,7	10	1,4	2	0,3	0,1 (0,033 - 0,7)	85,4	0,1 (0,04 – 0,7)	84,6
5 a 9	5	0,6	1	0,1	5	0,7	4	0,5	2	0,3	2,1 (0,2-23,1)		0,4 (0,1 – 2,1)	
10 a 14	2	0,2	1	0,1	2	0,2	3	0,4	8	1,0	8,5 (1,1 - 68,16)		4,3 (1,0 – 20,0)	
15 a 19	4	0,5	4	0,5	1	0,1	3	0,3	6	0,7	1,5 (0,4-5,4)		5,8 (0,7 – 49,1)	
20 a 29	5	0,2	3	0,1	4	0,2	0	0,0	7	0,3	2,4 (0,6 - 9,3)		1,8 (0,5 – 6,2)	
30 a 39	4	0,2	3	0,2	4	0,2	4	0,2	3	0,1	1 (0,2 - 4,8)		0,7 (0,2 – 3,3)	
40 e mais	7	0,2	5	0,1	7	0,2	6	0,1	11	0,3	2,1 (0,7- 5,9)		1,5 (0,6 – 3,9)	
Total	39	0,4	30	0,3	35	0,3	30	0,3	39	0,3	1,2		1,0	0,0

Fonte: Sinan Net (2008-2012)

Nota: * Taxa de mortalidade por 100.000 habitantes-ano

[£] RT = Razão de taxa [¥] FPP= Fração prevenida na população (FPP), estimada quando a RT for <1 [FPP = 1 – RT]

Quantificação do Impacto na População nas Taxas de Mortalidade por DM Associada ao Sorogrupo C após a Introdução da VCMC

Os dados apontaram um impacto expresso pela FPP de 84,2% para menores de quatro anos, ao utilizar-se o ano de 2009 como referência (Tabela 8). Ao avaliar o impacto expresso pela FPP tendo como referência o ano de 2010, o valor obtido foi de 85,7% nos menores de quatro anos (Tabela 8).

Apresentação Espacial do Impacto da VCMC nas Taxas de Mortalidade por DM Associada ao Sorogrupo C

Ao se analisar as taxas de mortalidade por DM pelo sorogrupo C para a faixa etária de menores de cinco anos e o distrito administrativo do MSP, observou-se um declínio de 0,11 óbitos/100.000 habitantes-ano em 2010, para 0,02 óbitos/100.000 habitantes-ano em 2012.

Figura 22. Taxas de mortalidade* da doença meningocócica pelo sorogrupo C na faixa etária de menores de cinco anos, segundo os distritos administrativos. Município de São Paulo (SP), de 2008 a 2012.

Fonte: Sinan Net (2008- 2012) *Taxa por 100.000 habitantes-ano

Em relação a taxa de mortalidade dos casos de DM, nos menores de cinco anos e confirmados para o sorogrupo C, verificou-se que somente dois distritos apresentaram taxas de mortalidade diferentes de zero em 2012 (Grajáú e Guaianazes) (Figura 22).

Dados de Cobertura Vacinal da VCMC no Município de São Paulo

Desde que a VCMC foi incorporada no calendário vacinal no MSP, em 2010, as coberturas vacinais (CV) têm sido calculadas segundo a divisão administrativa das 26 Supervisões de Saúde (SUVIS), por meio Sistema de Avaliação do Programa de Imunização (API) do MS. Nota-se que no ano de 2010, com o início da vacinação em setembro deste ano, as coberturas atingiram valores bem abaixo do esperado tanto para segunda dose em menores de um ano como para a dose única em maiores de um ano (Tabela 9).

Tabela 9. Coberturas vacinais da vacina conjugada contra o meningococo C. Município de São Paulo (SP), de 2010 a 2012.

Vacina conjugada contra o meningococo C (VCMC)	Ano		
	2010	2011	2012
	CV *(%)	CV*(%)	CV*(%)
Dose			
Segunda dose em crianças menores de 1 ano	15,8	115,3	94,9
Primeiro reforço em crianças de 1 ano/ dose única**	47,1	105,3	98,9

Fonte: Avaliação do Programa de Imunização (API), dados de 09/06/ 2014.

Nota: * Cobertura vacinal **Para o ano de 2010 apenas dose única

Em 2011, foram apresentados dados para as duas faixas etárias com coberturas da VCMC acima de 100,0% (ano da incorporação da vacina no calendário de rotina). Entretanto, em 2012, os dados de CV mostraram valores de 94,9% para os menores de um ano e 98,9% para os maiores de um ano. Como são dados administrativos, é importante que haja uma ressalva em relação aos problemas com os cálculos das coberturas vacinais, especialmente com os dados da população exposta à vacinação, que são pouco consistentes.

Comportamento da Doença Meningocócica pelo Sorogrupo B após a Introdução do VCMC

Finalmente, foram analisados os casos de DM para todas as faixas etárias para o sorogrupo B e verificou-se uma tendência de elevação de casos em 2008 que passou de 0,3 casos/100.000 habitantes-ano para 0,4 casos/100.000 habitantes-ano em 2012 (RR=1,63; IC_{95%}: 1,02 – 2,61; $r^2=0,2195$; $p=0,039$).

Esse aumento também foi verificado nas faixas etárias de menores de cinco anos, porém, nesse caso a tendência não se mostrou estatisticamente significativa (RR=1,76; IC_{95%}: 0,91 – 3,39; $r^2=0,1757$; $p=0,089$). Nas demais faixas etárias (Figuras 23 e 24), verificou-se somente oscilação sem tendência. As taxas de incidência por faixa etária estão apresentadas no APÊNDICE 5.

Figura 23. Taxas de incidência* da doença meningocócica pelo sorogrupo B segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012)

*Taxa para 100.000 habitantes-ano

Figura 24. Taxas de incidência* da doença meningocócica pelo sorogrupo B na faixa etária de menores de cinco anos, Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012) *Taxa para 100.000 habitantes-ano

Quanto às taxas de mortalidade dos casos de DM pelo sorogrupo B, no período de 2008 a 2012 verificou-se somente oscilação em função do pequeno número de eventos, incluindo zero em alguns anos, sem que fosse possível analisar a tendência (Figura 25).

As taxas de mortalidade para o sorogrupo B por faixa etária estão apresentadas no APÊNDICE 6.

Figura 25. Taxas de mortalidade* da doença meningocócica pelo sorogrupo B, segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), de 1998 a 2012.

Fonte: Sinan W (1998-2006) e Sinan Net (2007- 2012)

*Taxa para 100.000 habitantes-ano

5.3. ESTIMATIVA DA EFETIVIDADE

Selecionou-se para este estudo, como casos e controles, crianças nascidas a partir de janeiro de 2009, portanto, as que apresentavam indicação de vacinação com a VCMC a partir de setembro de 2010, época da introdução da vacina. Os casos foram selecionados na base de dados da vigilância passiva da DM do MSP, a partir de janeiro de 2011, sendo que o processo de seleção foi encerrado em 31 de dezembro de 2013. Todas as informações levantadas para casos e para os respectivos quatro controles tomaram como referência a data da internação do caso.

No período de 2011 a 2013, foi notificado no MSP um total de 1296 casos de DM, deste total, 592 casos (45,6%) estavam associados ao sorogrupo C (incluindo casos cujo sorogrupo foi determinado também pelo teste de látex ou por contraimuno eletroforese). Dos 592 casos, 224, 204 e

164 foram notificados, respectivamente, nos anos de 2011, 2012 e 2013. Desses totais, identificamos na mesma ordem de anos-calendário, 20, dez e nove pacientes que cumpriram a definição de caso e os critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos pelo estudo, respectivamente (Figura 26). Os controles foram selecionados na vizinhança dos casos, dentre as crianças que cumpriram os critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos pelo estudo.

Figura 26. Representação esquemática dos casos incluídos no estudo. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Fonte: Sinan Net * dados de 11/03/2014

O trabalho de campo foi iniciado em abril de 2012, portanto, os casos ocorridos antes desta data foram levantados retrospectivamente. No ano de 2011, houve três perdas (dois casos por mudança de endereço e um por recusa em participar do estudo) e uma perda no ano de 2012 (mudança de endereço). Desta forma, excluídas as perdas, **foram selecionados para o estudo 35 casos** (Figura 26).

Para esses 35 casos foram selecionados 140 controles (um para quatro). Entre os potenciais controles inicialmente identificados houve três recusas em participar do estudo. A informação relativa à exposição de interesse tinha como fonte a carteira de vacinação e no caso de dúvida, esse dado era confrontado como o registro da unidade de vacinação. Quanto ao grau de parentesco com a criança da pessoa que respondeu ao questionário, em 88,5% dos casos e 72,8% dos controles foi a mãe e, na mesma ordem, o pai (2,9% *versus* 9,3%), avô/avó (2,9% *versus* 7,9%) e outros (5,7% *versus* 10,0%) ($p=0,268$).

Características dos Casos do Estudo

Em relação aos **casos de DM**, dos 17 casos com início dos sintomas em 2011, 14/17(82,3%) casos pertenciam à coorte de nascidos de 2009, 2/17 (11,8%) eram da coorte de 2010 e 1/17 (5,9%) eram da coorte de 2011. Dos nove casos com início dos sintomas em 2012 foram assim distribuídos por coorte de nascimento: 4/9 (44,4%) ano de 2009, 1/9 (11,2%) ano de 2011 e 4/9 (44,4%) ano de 2012. Ainda, os nove casos com ano do início dos sintomas em 2013, 3/9 (33,4%) haviam nascido em 2009, 2/9 (22,2%) em nascido em 2010, 1/9 (11,1%) em 2011, 2/9 (22,2%) em 2012 e 1/9 (11,1%) pertencia à coorte de nascidos de 2013.

Quanto à forma clínica dos casos de DM, 17/35 (48,6%) casos apresentaram quadro de meningite meningocócica, 11/35 (31,4%) casos de meningite meningocócica com meningococemia e 7/35 (20,0%) casos a

forma clínica foi a meningococemia. Houve somente um óbito entre os casos (2,9%) e os que sobreviveram não apresentaram sequela após a DM. Os critérios de confirmação dos casos foram assim distribuídos: 14/35 (40,0%) por PCR-RT, 11/35 (31,4%) por cultura e PCR-RT e 10/35 (28,6%) por cultura. Em relação ao fenótipo da *Neisseria meningitidis* dos 11 casos identificados por cultura, tivemos em 10 deles o C:23 P1.14-6, e no caso restante o C:23:P.1.19-15. Nos seis casos no qual a *Neisseria meningitidis* foi isolada do sangue, o fenótipo foi o C:23:P1.14-6.

Figura 27. Distribuição dos casos de doença meningocócica incluídos no estudo por distrito administrativo de 2010 a 2013 (A), taxas de incidência* em menores de cinco anos e sorogrupo C**, segundo o distrito administrativo nos anos de 2011 (B) e 2012 (C). Município de São Paulo (SP), de 2010 a 2012.

Fonte: Sinan Net . *Taxa de incidência/ 100.000 habitantes-ano

Nota: ** Confirmados por cultura, PCR-RT, contraímuno-elektroforese e teste do látex.

Em relação ao local de residência 32/35 (91,3%) moravam no MSP, os demais residiam em Diadema 1/35 (2,9%), em Guarulhos 1/35 (2,9%) e em Ribeirão Pires 1/35 (2,9%).

Analisando-se o distrito administrativo do domicílio dos casos de doença meningocócica incluídos na pesquisa e residentes no MSP,

verificou-se que a grande maioria residia nas áreas periféricas da cidade: Aricanduva, Cachoeirinha, Cangaíba, Carrão, Cidade Dutra, Ipiranga, Itaquera, Jabaquara, Pedreira, Penha, Vila Curuçá, Vila Jacuí, Vila Prudente (com um caso cada um); Grajau, Guaianazes, Jardim Helena, Parelheiros e Vila Andrade (com dois cada um); Cidade Ademar, Cidade Tiradentes e Jardim Ângela (com três cada um) (Figura 27).

Utilizando-se o IPVS (FERREIRA et al., 2006) para caracterizar as áreas homogêneas de domicílio dos casos que residiam na capital paulista e região metropolitana de São Paulo, verificou-se que 18/35 (51,4%) casos residiam em áreas classificadas como predominantemente pobres, 11/35 (31,4%) casos em áreas em transição para a classe média, 4/35 (11,4%) em áreas predominantemente de classe média e somente 2/35 (5,7%) casos residiam em áreas classificadas como predominantemente ricas (Figura 27).

Comparando-se casos e controles não verificamos diferenças quanto ao sexo, 81/140 (57,9%) dos controles e 19/35 (54,3%) dos casos eram homens ($p=0,702$) (Tabela 10).

Em relação à idade, os controles eram mais novos, tinham a média da idade de 19,9 meses (DP: 11,8 meses) com mediana de 18 meses (intervalo interquartil: 10,0-26,0), enquanto que, para os casos, a média da idade foi de 23,3 meses (DP:14,4 meses), com mediana de 24 meses (intervalo interquartil: 13,0 - 33,0) ($p=0,021$).

A escolaridade da mãe dos controles se comparada a das mães dos casos não mostrou diferença significativa ($p=0,164$); entretanto, a escolaridade dos pais dos controles era mais elevada; 73/123 (59,3%) dos pais dos controles possuíam nove anos ou mais de estudo *versus* 10/28 (35,7%) dos pais dos casos ($p=0,011$). Ainda, a renda das famílias dos controles era mais elevada, 102/140 (72,9%) delas possuíam renda mensal de dois ou mais salários mínimos *versus* 17/35 (48,6%) entre as famílias dos casos ($p=0,006$) (Tabela 10).

Tabela 10. Características sociodemográficas dos casos e dos controles da pesquisa. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Características da população de estudo	Controles (N=140) N (%)	Casos (N=35) N (%)	OR (IC _{95%}) ^{&}	Valor de p [€]
Sexo				0,702
Masculino	81 (57,9)	19 (54,3)	Ref. (1,0)	
Feminino	59 (42,1)	16 (45,7)	1,16 (0,55-2,45)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		
Faixa etária*				0,056
De 24 a 53	47 (33,6)	19 (54,2)	Ref. (1,0)	
De 12 a 23	50 (35,7)	8 (22,9)	0,35 (0,13 - 0,92)	
De 3 a 11	43 (30,7)	8 (22,9)	0,40 (0,15-1,08)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		
Escolaridade da mãe**				0,164
De 9 e mais	84 (60,9)	16 (47,1)	Ref. (1,0)	
De 0 a 8	54 (39,1)	18 (52,9)	1,80 (0,79-4,14)	
Total	138 (100,0)	34 (100,0)		
Escolaridade do pai**				0,011
De 9 e mais	73 (59,3)	10 (35,7)	Ref. (1,0)	
De 0 a 8	50 (40,7)	18 (64,3)	3,61 (1,34 - 9,71)	
Total	123 (100,0)	28 (100,0)		
Renda familiar[¥]				0,006
De 2 e mais	102 (72,9)	17 (48,6)	Ref.	
Até 1	38 (27,1)	18 (51,4)	3,10 (1,38-6,94)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		

Nota: [&] Regressão logística condicional
[€] Para comparação de amostras pareadas
^{*} Em meses
^{**} Anos completos de estudo
[¥] Em salários mínimos

Em relação às características sociodemográficas, na análise univariada aplicando-se o modelo de regressão logística condicional, as seguintes variáveis mostraram-se associadas ao desfecho: a menor escolaridade do pai com OR=3,61 (IC_{95%}: 1,34 - 9,71) e renda familiar com até um salário mínimo OR=3,10 (IC_{95%}: 1,38 - 6,94).

Comparando casos e controles quanto às características de moradia a média do número de residentes entre os casos foi de 4,9 com mediana de 5,0 (Intervalo interquartil; 4,0-6,0) *versus* a média dos controles de 4,7 e mediana de 4,0 (Intervalo interquartil: 3,0-6,0) (p=0,606). Quanto às demais

características de moradia, comparando-se casos e controles, não se pôde verificar diferenças estatisticamente significantes em relação ao número de pessoas que dormem no mesmo quarto ($p=0,154$) e ao número de tabagistas na residência ($p=0,115$). Analisando outras características de moradia, verificou-se que casos e controles eram semelhantes quanto à cobertura da rede de esgotos (68,8% *versus* 69,3 %; $p=0,948$), acesso ao abastecimento público de água (100,0% *versus* 97,1%; $p=0,200$) e presença de geladeira e televisor no domicílio (99,3% *versus* 97,1%; $p=0,361$).

Tabela 11. Características de moradia dos casos e controles da pesquisa. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Características de moradia	Controles (N=140) N (%)	Casos (N=35) N (%)	OR (IC _{95%}) ^{&}	Valor de p [€]
Condições de ocupação				0,033
Própria	95 (67,9)	17 (48,6)	Ref. (1,0)	
Alugada/ Cedida	45 (32,1)	18 (51,4)	2,35 (1,07 - 5,14)	
Total	140(100,0)	35 (100,0)		
Residentes no domicílio**				0,516
De 0 a 4	79 (56,4)	17 (48,6)	Ref. (1,0)	
De 5 a 8	56 (40,0)	17 (48,6)	1,39 (0,66-2,91)	
De 9 a 16	5 (3,6)	1 (2,8)	0,91(0,10-7,99)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		
Pessoas no mesmo quarto**				0,154
Menos de 4	101 (72,1)	21 (60,0)	1,0 (Ref.)	
De 4 a 7	39 (27,9)	14 (40,0)	1,79 (0,80 – 4,00)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		
Tabagistas na residência				0,115
Nenhuma	91 (65,0)	19 (54,3)	1,0 (Ref.)	
Uma	35 (25,0)	9 (25,7)	1,24 (0,51-3,04)	
Duas ou mais	14 (10,0)	7 (20,0)	2,47 (0,86-7,13)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		

Nota: [&] Regressão logística condicional

[€] Para comparação de amostras pareadas

** Em número de pessoas

Entretanto, houve diferença estatisticamente significativa em relação às condições de ocupação com 95/140 (67,9%) controles possuíam casa própria *versus* 17/35 casos (48,6%) ($p=0,033$) (Tabela 11).

Na análise univariada relativa às características de moradia, por meio da regressão logística condicional a única variável que se mostrou associada ao desfecho foi a condição de ocupação com $OR=2,35$ ($IC_{95\%}:1,07 - 5,14$) (Tabela 11).

Tabela 12. Características pessoais e antecedentes dos casos e controles. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Características pessoais	Controles (N=140) N	Casos (N=35) N	OR ($IC_{95\%}$) ^{&}	Valor de p [€]
Frequenta creche				0,928
Não	91 (65,0)	23 (65,7)	Ref. (1,0)	
Sim	49 (35,0)	12 (34,3)	0,96 (0,40-2,31)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		
Internações anteriores				0,145
Nenhuma	108 (77,1)	23 (65,7)	Ref. (1,0)	
Uma	21 (15,0)	7 (20,0)	1,65 (0,60-4,61)	
De 2 e mais	11 (7,9)	5 (14,3)	2,10 (0,68- 6,40)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		
Contatos com menores de 7 anos**				0,413
Não	113 (80,7)	26 (74,3)	Ref. (1,0)	
Sim	27 (19,3)	9 (25,7)	1,42 (0,61 - 3,32)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		

Nota: [&] Regressão logística condicional

[€] Para comparação de amostras pareadas

** Contatos com menores de 7 anos de idade que frequentam creches

Comparando-se casos e controle com referência à frequência à creche não houve diferenças estatisticamente significantes ($p=0,928$); o mesmo acontecendo em relação a internações anteriores ($p=0,145$) e a contatos domiciliares com menores de sete anos que frequentam creche ($p=0,413$) (Tabela 12).

Nenhuma das variáveis apresentadas na Tabela 12 mostrou-se associada ao desfecho na análise univariada efetuada mediante a aplicação do modelo de regressão logística condicional.

Tabela 13. Morbidades referidas dos casos e controles. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Morbidade referida	Controles (N=140) N (%)	Casos (N=35) N (%)	OR (IC _{95%}) ^{&}	Valor de p [€]
IVAS** frequentes				0,498
Não	67 (47,9)	19 (54,3)	Ref. (1,0)	
Sim	73 (52,1)	16 (45,7)	0,77 (0,37- 1,63)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		
Bronquite				0,823
Não	122 (87,1)	30 (85,7)	Ref. (1,0)	
Sim	18 (12,9)	5 (14,3)	1,12 (0,38-3,29)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		
Asma				0,90
Não	136 (97,8)	32 (91,4)	Ref. (1,0)	
Sim	3 (2,2)	3 (8,6)	4,0 (0,81-19,81)	
Total	139 (100,0)	35 (100,0)		
Rinite alérgica				0,238
Não	102 (73,4)	29 (82,9)	Ref. (1,0)	
Sim	37 (26,6)	6 (17,1)	0,56 (0,21-1,46)	
Total	139 (100,0)	35 (100,0)		
Otitis frequentes				0,899
Não	127 (90,7)	32 (91,4)	Ref. (1,0)	
Sim	13 (9,3)	3 (8,6)	0,92 (0,26-3,29)	
Total	140 (100,0)	35 (100,0)		

Nota: [&] Regressão logística condicional

[€] Para comparação de amostras pareadas

** IVAS: Infecção de vias aéreas superiores

Comparando-se casos e controles com referência a infecções de vias aéreas superiores (IVAS) não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes ($p=0,498$); o mesmo acontecendo com bronquite ($p=0,823$); asma ($p=0,90$); rinite alérgica ($p=0,238$) e otites frequentes ($p=0,899$) (Tabela 13).

Outras doenças como tuberculose, HIV e doenças imunossupressoras também foram investigadas entre casos e controles, porém nenhuma delas foi encontrada.

Somente uma das exposições apresentadas na Tabela 13 mostrou forte associação com o desfecho, a asma com $OR= 4,0$ ($IC_{95\%}: 0,81-19,81$),

porém não se mostrou estatisticamente significante, possivelmente em função do tamanho da amostra.

Outro aspecto avaliado foi o contato com outros casos de DM fora do domicílio, sendo que nenhum caso referiu este contato, porém foi referido em 4/139 (2,9%) dos controles. Desses, 1/4(25,0%) teve contato na vizinhança e 3/4 (75,0%) o local do contato foi na creche. Todos os controles que tiveram contato com DM receberam quimioprofilaxia de forma adequada. Nenhum caso referiu contato com DM em data anterior à data de internação. Não houve também nenhum contato com DM nos domicílios dos controles.

Dados de Vacinação

Quanto aos **dados de vacinação de casos e controles**, 122/140 (87,1%) dos controles eram vacinados com a VCMC, e 6/35(17,1%) dos casos também haviam recebido a VCMC (Tabela 14).

Nota-se uma diferença estatisticamente significante em relação ao recebimento da vacina, como fator protetor, quando comparamos casos e controles ($p=0,001$).

Não se verificou diferença da média da idade na primeira dose de vacina entre casos e controles, com 7,4 meses e 7,8 meses, respectivamente ($p=0,680$) (Tabela 14). A média do intervalo de tempo entre o recebimento da VCMC e a data de referência (internação do caso com o qual os controles estão pareados) foi maior entre os casos do que entre os controles, respectivamente; 20,8 meses e 11,5 meses ($p=0,025$) (Tabela 14).

Quanto ao estado vacinal em relação a VCMC, dos 122 controles vacinados e seis controles vacinados verificou-se que 3/6 (50,0%) dos casos haviam recebido três doses da VCMC *versus* 56/122 (45,9%) dos controles. Quanto ao recebimento de uma única dose após os 12 meses de idade

36/122 (29,5%) dos controles haviam recebido a dose única *versus* 1/6 (16,7%) dos casos (Tabela 14).

Tabela 14. Dados de vacinação dos casos e controles da pesquisa. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Dados de vacinação	Controles (N=140) N (%)	Casos (N=35) N(%)	Valor de p [€]
Vacinado (VCMC)[*]			<0,001
Não	18 (12,9)	29 (82,9)	
Sim	122 (87,1)	6 (17,1)	
Idade média na 1a. dose da vacina[£]			
Média	7,4	7,8	0,680**
Mediana (Intervalo interquartil)	5 (3,0 -12,0)	7,5 (3,0-11,5)	
Intervalo entre a 1a. Dose e data de referência^{£, &}			
Média	11,5	20,8	0,025**
Mediana (Intervalo interquartil)	9 (4,0-18,2)	19 (10,7-31,5)	
Cumprimento do calendário			0,946*
2 doses < 12 meses	15 (12,3)	1 (16,7)	
1 dose > 12 meses (única)	36 (29,5)	1 (16,7)	
2 doses (uma < 12 meses e outra >12 meses)	15 (12,3)	1 (16,7)	
3 doses (2 doses< 12 meses e 1dose > 12 meses)	56 (45,9)	3 (50,0)	

Nota: ^{*} Vacina conjugada contra o meningococo C

[£] Em meses

[&] Data de referência: data da internação do caso

[€] Para comparação de amostras pareadas

** Teste de Mann-Whitney

Na análise por ano de nascimento verificou-se que a maioria dos casos e controles não vacinados pertencia a coorte de 2009, com 13/18 (72,2%) dos controles não vacinados *versus* 20/29 (69,0%) dos casos não vacinados. Ainda, 5/29 (17,2%) casos não vacinados haviam nascido no ano de 2012 *versus* 0/18 (0,0%) dos controles não vacinados (Tabela 15).

O motivo mais frequente para não ter sido vacinado foi a falta de informação, presente em 10/12 (83,3%) dos controles e 11/16 (68,8%) dos casos; houve contraindicação na sala de vacina em 1/12 (8,3%) dos controles e 1/16 (6,3%) dos casos. A perda de data de vacinação foi verificada somente em 2/16 (12,5%) dos casos não vacinados; assim como

o fato de não receber a vacina por estar doente em 1/16 (6,3%) dos casos e a falta de vacina em 1/16 (6,3%) dos casos não vacinados.

Tabela 15. Ano de nascimento dos casos e controles da pesquisa segundo o estado vacinal. Município de São Paulo (SP), 2011 a 2013.

Ano de nascimento	Controles		Casos	
	Não vacinado (N=18)	Vacinado (N=122)	Não vacinado (N=29)	Vacinado (N=6)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
2009	13 (72,2)	34 (27,9)	20 (69,1)	1 (16,7)
2010	4 (22,2)	52 (42,6)	1 (3,4)	3 (50,0)
2011	1 (5,6)	26 (21,3)	2 (6,9)	1 (16,7)
2012	0 (0,0)	8 (6,6)	5 (17,2)	1 (16,7)
2013	0 (0,0)	2 (1,6)	1 (3,4)	0 (0,0)

Tabela 16. Características dos casos e controles da pesquisa segundo o estado vacinal. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Características	Controles		Casos	
	Não vacinado (N=18)	Vacinado (N=122)	Não vacinado (N=29)	Vacinado (N=6)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Faixa etária [€]				
De 24 a 53	10 (55,5)	37 (30,3)	16 (55,2)	3 (50,0)
De 12 a 23	3 (16,7)	47 (38,5)	5 (17,2)	3 (50,0)
De 3 a 11	5 (27,8)	38 (31,2)	8 (27,6)	0 (0,0)
Sexo				
Masculino	13 (72,2)	68 (55,7)	14 (48,3)	5 (83,3)
Feminino	5 (27,8)	54 (44,3)	15 (51,7)	1 (16,7)
Renda ^β				
2 ou mais	15 (83,3)	87 (71,3)	14 (48,3)	3 (50,0)
Até 1	3 (16,7)	35 (28,7)	15 (51,7)	3 (50,0)
Escolaridade do pai [*]				
De 9 e mais	12 (70,6)	61 (57,5)	7 (30,4)	3 (60,0)
De 0 a 8	5 (29,4)	45 (42,5)	16 (69,6)	2 (40,0)
Escolaridade da mãe [*]				
De 9 e mais	9 (50,0)	75 (62,5)	13 (46,4)	3 (50,0)
De 0 a 8	9 (50,0)	45 (37,5)	15 (53,6)	3 (50,0)
Condições de ocupação				
Própria	13 (72,2)	82 (67,2)	15 (51,7)	2 (33,3)
Não própria	5 (27,8)	40 (32,8)	14 (48,3)	4 (66,7)
Fumantes na residência ^{&}				
Nenhuma	13 (72,2)	78 (63,9)	16 (55,2)	3 (50,0)
Uma	4 (22,2)	31 (25,4)	9 (31,0)	0 (0,0)
Duas ou mais	1 (5,6)	13 (10,7)	4 (13,8)	3 (50,0)
Asma				
Não	18 (100,0)	118 (97,5)	26 (89,7)	6 (100,0)
Sim	0 (0,0)	3 (2,5)	3 (10,3)	0 (0,0)
Residentes no domicílio ^{&}				
De 0 a 4	11 (61,1)	68 (55,7)	12 (41,4)	5 (83,3)
De 5 a 8	7 (38,9)	49 (40,2)	16 (55,2)	1 (16,7)
De 9 a 16	0 (0,0)	5 (4,1)	1 (3,4)	0 (0,0)
Pessoas no quarto da criança ^{&}				
Menos de 4	10 (55,6)	91 (74,6)	16 (55,2)	5 (83,3)
4 e mais	8 (44,4)	31 (25,4)	13 (44,8)	1 (16,7)

Nota: [€] Em meses

^{*} Em anos completos de estudo

^β Em salários mínimos

[&] Em número de pessoas

Tabela 17. Características da população total da pesquisa segundo o estado vacinal. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Características	Não vacinado (N=47) N (%)	Vacinado (N=128) N (%)	OR (IC _{95%}) ^{&}	Valor de p*
Faixa etária [€]				0,004
De 24 a 53	26 (55,3)	40 (31,3)	Ref. (1,0)	
De 12 a 23	8 (17,0)	50 (39,0)	10,62 (3,26-34,54)	
De 3 a 11	13 (27,7)	38 (29,7)	3,78 (1,45-9,84)	
Sexo				0,554
Masculino	20 (42,6)	73 (57,0)	Ref. (1,0)	
Feminino	27 (57,4)	55 (43,0)	1,26 (0,59-2,68)	
Renda ^β				0,093
2 ou mais	29 (61,7)	90 (70,3)	Ref. (1,0)	
Até 1	18 (38,3)	38 (29,7)	0,51 (0,23-1,11)	
Escolaridade do pai [¥]				0,342
De 9 e mais	19 (47,5)	64 (57,7)	Ref. (1,0)	
De 0 a 8	21 (52,5)	47 (42,3)	0,65 (0,27-1,57)	
Escolaridade da mãe [¥]				0,089
De 9 e mais	22 (47,8)	78 (61,9)	Ref. (1,0)	
De 0 a 8	24 (52,2)	48 (38,1)	0,48 (0,21-1,11)	
Condições de ocupação				0,475
Própria	28 (59,6)	84 (65,6)	Ref. (1,0)	
Não própria	19 (40,4)	44 (34,4)	0,75 (0,34-1,63)	
Fumantes na residência ^{**}				0,872
Nenhuma	29 (61,7)	81 (63,3)	Ref. (1,0)	
Uma	13 (27,7)	31 (24,2)	0,80 (0,34-1,88)	
Duas ou mais	5 (10,6)	16 (12,5)	1,00 (0,29-3,45)	
Asma				0,930
Não	44 (93,6)	124 (97,6)	Ref. (1,0)	
Sim	3 (6,4)	3 (2,4)	0,43 (0,08-2,48)	
Residentes no domicílio ^{**}				0,444
De 0 a 4	23 (48,9)	73 (57,0)	Ref. (1,0)	
De 5 a 8	23 (48,9)	50 (39,1)	0,59 (0,28-1,25)	
De 9 a 16	1 (2,2)	5 (3,9)	1,84 (0,17-14,18)	
Pessoas no quarto da criança ^{**}				0,088
Menos de 4	26 (55,3)	96 (75,0)	Ref. (1,0)	
4 e mais	21 (44,7)	32 (25,0)	0,50 (0,22-1,11)	

Nota: [&] Regressão logística condicional

* Para comparação de amostras pareadas

€ Em meses

β Em salários mínimos

¥ Em anos completos de estudo

** Em número de pessoas

Previamente a avaliação de variáveis potencialmente confundidoras, apresentou-se as principais características de casos e controles vacinados e não vacinados (Tabela 16). Ao investigar-se a associação dessas variáveis com o estado vacinal, verificou-se associação somente com idade (faixas etárias de 12 a 23 meses OR= 10,62 (IC_{95%}: 3,26-34,54) e de três a onze meses OR=3,78 (IC_{95%}: 1,45-9,84) (Tabela 17).

Estimativa da efetividade da VCMC

A variável de interesse foi ajustada para o sexo, a idade na data de referência, o número de pessoas no quarto da criança e a renda familiar.

Tabela 18. Estimativa da efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C entre vacinados com ao menos uma dose. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Dados de vacinação	OR bruta (IC _{95%}) ^{&}	OR ajustada (IC _{95%}) ^{&, β}	Efetividade (%)
Vacinado (VCMC)*			
Não	Ref. (1,0)	Ref. (1,0)	
Sim	0,023 (0,005-0,099)	0,0221 (0,004 - 0,104)	97,7 (99,6-89,6)
Pessoas no quarto da criança**			
Menos de 4	Ref. (1,0)	Ref. (1,0)	
4 ou mais	1,79 (0,80-4,00)	1,43 (0,40 -5,06)	
Idade na data da referência ¥	1,02 (0,99-1,06)	0,99 (0,94-1,05)	
Renda familiar ^{&}			
De 2 e mais	Ref. (1,0)	Ref. (1,0)	
Até 1	3.10 (1,38-6,94)	3,74 (1,05- 13,33)	

Nota: [&] Regressão logística condicional

* Vacina conjugada contra o meningococo C

¥ Em meses, a data da referência é a data de internação do caso correspondente

[&] Em salários mínimos

** Em número de pessoas que dormem no quarto da criança

^β r² do modelo= 0,59

Estimando-se a vacinação com a VCMC, segundo o esquema proposto pelo PNI, ou seja, com vacinação completa para a idade analisada como **variável dicotômica apresentou uma efetividade de 97,7% e não inferior a 89,6%** (Tabela 18).

Tabela 19. Estimativa da efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C, segundo o número de doses. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Dados de vacinação	OR bruta (IC _{95%}) ^{&}	OR ajustada ^{&, β} (IC _{95%})	Efetividade (%)
Vacinado (VCMC)*			
Não	Ref. (1,0)	Ref. (1,0)	
1 dose	0,014(0,001-0,135)	0,014(0,001-0,138)	98,6 (99,9-86,2)
2 doses ou mais	0,029 (0,006-0,139)	0,029 (0,005-0,161)	97,1 (99,5-83,9)
Pessoas no quarto da criança**			
Menos de 4	Ref. (1,0)	Ref. (1,0)	
4 ou mais	1,79 (0,80-4,00)	1,37 (0,38 -4,92)	
Idade na data da referência ¥	1,02 (0,99-1,06)	1,00 (0,94-1,06)	
Renda familiar^{&}			
De 2 e mais	Ref. (1,0)	Ref. (1,0)	
Até 1	3,10 (1,38-6,94)	3,81 (1,06- 13,63)	

Nota: [&] Regressão logística condicional

* Vacina conjugada contra o meningococo C

¥ Em meses, a data da referência é a data de internação do caso correspondente

[&] Em salários mínimos

** Em número de pessoas que dormem no quarto da criança

^β r² do modelo= 0,59

Ainda, estimou-se a efetividade da vacina pelo esquema proposto pelo PNI segundo o número de doses recebidas ajustada para a idade na data de referência, o número de pessoas no quarto da criança e a renda familiar, com **efetividade para uma dose de 98,6% e não inferior a 86,2%**. Para aqueles que haviam recebido **duas doses a estimativa da efetividade foi de 97,1% e não inferior a 83,9%** (Tabela 19).

Falhas Vacinais

Do total de casos, 6/35 (17,1%) apresentaram **falha vacinal**. Desses, 1/6 casos (16,7%) evoluiu para óbito. Em somente um caso foi identificada a cepa C:23:P1.14-6 no líquido. Todos os casos foram confirmados por meio de PCR-RT ou cultura (50,0% somente por PCR-RT) (Tabela 15).

Nenhum dos casos de falha vacinal referiu alguma doença de base. O tempo desde a primeira dose até a data de internação (referência) variou de dez a 36 meses, e da data da última dose até a data da internação (referência) a variação foi de seis a 36 meses (Tabela 15).

Quanto ao esquema vacinal, 3/6 (50,0%) tinham o esquema completo com três doses da vacina (duas doses da VCMC no primeiro ano e uma dose de reforço após o primeiro ano) 2/6 (33,3%) tinham uma dose única da VCMC e 1/6 (16,7%) tinha um esquema com duas doses da VCMC no primeiro ano de vida (Tabela 20).

No período de 2011 a 2013, um total de 1.807.256 doses da VCMC foi aplicado em menores de dois anos, no município de São Paulo. Assim, estimou-se que no MSP, nesse período, houve 2,8 falhas vacinais por milhão de doses aplicadas, considerando somente as falhas vacinais em casos residentes no MSP.

Tabela 20. Características dos casos de falha vacinal da pesquisa. Município de São Paulo (SP), de 2011 a 2013.

Caso	Caso 1	Caso 2	Caso 3*	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Sexo	Masculino	Masculino	Feminino	Masculino	Masculino	Masculino
Data de nascimento	28/06/2009	10/1/2010	17/05/2010	21/05/2010	3/9/2011	1/4/2012
Idade na data internação (meses)	53	22	38	33	24	13
Distrito administrativo de residência	Cidade Ademar	Cidade Tiradentes	-	Parelheiros	Penha	Cidade Dutra
Frequência em creche	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não
Número de pessoas no domicílio	6	3	4	3	3	3
Presença de morbidades (referida)	Não	Não	Não	IVAS* frequentes	Não	Não
Tempo da 1ª. dose à internação*	36	11	30	25	15	10
Tempo da última dose à internação *	36	9	25	20	6	8
Quadro clínico	Meningite meningocócica	Meningite e meningococemia	Meningite e Meningococemia	Meningite e meningococemia	Meningite e meningococemia	Meningite meningocócica
Evolução	Cura	Óbito	Cura	Cura	Cura	Cura
Critério de confirmação	Cultura e PCR-RT no líquido	Cultura no líquido	PCR-RT no líquido e sangue	PCR-RT no líquido	Cultura de líquido	PCR-RT no líquido
Cepa identificada	C:23:P1.14-6					
Doses VCMC	Dose única (1 ano e 5 meses)	1ª. Dose (10 meses); Reforço (1 ano, 3 dias)	1ª. dose (7 meses); 2ª. dose (10 meses) 1º. Reforço (1a e 5 dias)	1ª. Dose (8 meses); 2ª. Dose (10 meses) 1º. Reforço (1a e 27 dias)	1ª. Dose (3 meses); 2ª. Dose (5 meses), 1º. Reforço (1 a e 7 dias)	1ª. Dose (3 meses); 2ª. Dose (5 meses)

Nota: * Residente em Diadema ** PCR-RT: Reação em cadeia de polimerase em tempo real * Infecção de vias aéreas superiores

6. DISCUSSÃO

IMPACTO

Desde o licenciamento da primeira VCMC, em 1999, foi possível alcançar expressiva redução da morbimortalidade pela DM nos países que a introduziram em seus programas de imunização (COHN e HARRISON, 2013). Entretanto, essa vacina foi licenciada com base somente nos dados de imunogenicidade e segurança, sem evidência de proteção fundamentada em um estudo de eficácia (AUCKLAND et al., 2006; TROTTER e RAMSAY, 2007). A preocupação dos pais com a gravidade da DM e a pressão exercida pelos canais de comunicação sobre as autoridades de saúde contribuíram para a decisão da sua utilização pelo Reino Unido.

Habitualmente, uma vez que uma vacina é licenciada e utilizada em grandes populações, são necessários estudos pós-licenciamento, para avaliar a sua segurança e a sua efetividade, bem como o seu impacto sobre o programa de vacinação (HANQUET et al., 2013).

O termo *impacto* é amplamente usado na literatura para avaliação de novas vacinas introduzidas por programas de vacinação e de sua importância. Inclusive, é um termo salientado por agências internacionais, embora não haja uma definição conceitual precisa de como avaliar o impacto da introdução de uma vacina por um programa de vacinação (HANQUET et al., 2013).

A VCMC foi introduzida na rotina de diversos países, porém com esquemas diversos e diferentes estratégias, geralmente com fundamento no comportamento da DM nas nações que a utilizaram (CANO et al., 2004; BOOY et al., 2007; TROTTER e RAMSAY, 2007; HELLENBRAND et al., 2013). Na época de sua introdução no Reino Unido havia um grande número de casos de DM entre adolescentes e adultos jovens (MAIDEN, 2013) e,

considerando esse comportamento e as evidências nos estudos de imunogenicidade da VCMC, e da imunidade de memória em crianças de um a dois anos após uma única dose, a utilização da vacina foi justificada para os menores de 18 anos naquele país.

A partir da experiência no Reino Unido, a grande maioria dos países optou por um esquema de vacinação em menores de um ano (duas ou três doses na rotina) associado a uma vacinação em massa de crianças e adolescentes (TROTTER e RAMSAY, 2007). Países como Holanda e Bélgica incorporaram a VCMC em seus programas de imunização com a estratégia de vacinar com uma única dose os maiores de um ano e estenderam a vacinação em forma de campanha até a adolescência (TROTTER e RAMSAY, 2007).

No Brasil, a estratégia adotada para a introdução da VCMC fundamentou-se nas elevadas taxas de incidência e mortalidade nos menores de dois anos. Considerando o comportamento epidemiológico da DM no país, sem risco expressivo na adolescência, o MS decidiu não estender a vacinação com a VCMC para outras faixas etárias. Contudo, se por um lado, os adultos jovens não apresentam um risco maior de adoecer pela DM, por outro, eles são o grupo etário que apresenta elevada prevalência de portadores da *Neisseria meningitidis* (CHRISTENSEN et al., 2010; MORAES et al., 2013).

Análise do Impacto da VCMC

Um dos principais objetivos desta tese foi o de avaliar o impacto da VCMC no município de São Paulo, o maior município do país, cujos dados da vigilância epidemiológica da DM apontavam para a necessidade de uma medida de intervenção, em virtude das taxas crescentes de incidência e mortalidade da doença, a partir do ano de 2003, com a predominância do

sorogrupos C, atingindo principalmente a faixa etária de menores de cinco anos.

Os resultados deste estudo relativos ao comportamento da DM no MSP, de 1998 a 2012, são semelhantes aos encontrados na literatura, com predomínio do sexo masculino em todo período de estudo (BALTIMORE e FELDMAN, 1991; HARRISON, 2006). A mediana da idade apresentou aumento progressivo nos quatro períodos, principalmente no último deles (2011-2012), coincidindo com a introdução da VCMC, o que constitui uma indicação preliminar do impacto da vacina (GIESECKE, 2002).

As taxas de incidência, de mortalidade e letalidade encontradas na capital paulista são maiores do que as verificadas nos países industrializados (BETTINGER et al., 2009; COHN e HARRISON, 2013; HELLENBRAND et al., 2013). Além disso, apesar da incidência crescente a partir de 2004, principalmente na faixa etária de menores de dois anos, não se verificou elevação importante na adolescência, o que torna este perfil da DM diferente dos estudos publicados em países da Europa e nos Estados Unidos (BETTINGER et al., 2009; CAMPBELL et al., 2010; HELLENBRAND et al., 2013).

Os dados do MSP apontaram na análise de tendência que houve queda da incidência DM global, após a introdução VCMC, semelhantes aos dos países que já haviam incluído essa vacina na rotina (LARRAURI et al., 2005; TROTTER e RAMSAY, 2007). Entretanto, a queda, tanto das taxas de incidência como das de mortalidade da DM no período posterior à introdução da vacina, não se distribuiu de forma homogênea no MSP, pois foi verificada uma queda diferencial, sendo mais acentuada nas áreas classificadas, segundo o IPVS, como predominantemente ricas. Vários fatores podem ter interferido nesses resultados: menor acesso à vacina, à rede básica de serviços e às informações à respeito da VCMC, sobretudo nas áreas predominantemente pobres. Segundo BARROS e VICTORA (2013), é essencial monitorar a cobertura de intervenções em subgrupos de populações, porque as médias de indicadores podem esconder as inequidades.

O diferencial encontrado, ao analisarmos a queda das taxas de morbimortalidade segundo áreas homogêneas classificadas pelo IPVS, é interessante e precisa ser mais bem estudado, principalmente para fundamentar os gestores em mudanças de estratégias em determinados grupos ou subgrupos populacionais (SEADE, 2014b) no que diz respeito à introdução de intervenções na população.

Outros aspectos relativos ao impacto da VCMC merecem ser melhor discutidos. Ao analisar-se a sazonalidade da DM no MSP, foram verificadas elevações regulares nos períodos de inverno que não foram afetadas pela introdução da VCMC. Porém, ao analisá-la em menores de cinco anos para todos os sorogrupos e menores de cinco anos pelo sorogrupo C constatamos tendência de achatamento das curvas. Tal característica, no caso de doenças infecciosas agudas de marcada sazonalidade, geralmente, está presente quando uma intervenção apresenta resultados favoráveis, tendendo para uma situação de controle. Isso é semelhante aos dados apresentados na Espanha em 2004 (CANO et al., 2004), onde, inicialmente, a vacinação não foi estendida aos adolescentes.

A taxa de incidência global da DM, para todos os sorogrupos e para todas as faixas etárias no MSP, apresentou clara tendência de queda, comparando-se ao período anterior e posterior à introdução da VCMC, semelhante ao encontrado na literatura para os vários países que a utilizaram (LAURRARI et al., 2005; TROTTER e RAMSAY, 2007; BETTINGER et al., 2009; CAMPBELL et al., 2009; CAMPBELL et al., 2010; BECHINI et al., 2012; BORROW, 2012). Contudo, ao analisar-se a tendência da incidência por faixa etária, somente foi declinante entre aqueles menores de quatro anos, coorte com indicação da VCMC. Essa queda na taxa de incidência global da DM pode ser explicada pelo fato de que cerca de 70,0% de todos os casos da doença eram associados ao sorogrupo C e, destes, 50,0% eram crianças com até quatro anos de idade.

Por sua vez, o impacto da VCMC na taxa de incidência da DM pelo sorogrupo C mensurado pela FPP mostrou-se expressivo e consistente, mas somente nas coortes de vacinados. Esses dados são semelhantes aos

encontrados em um estudo realizado na Inglaterra, que verificou inicialmente uma redução sustentada no número de casos de DM pelo sorogrupo C nas faixas etárias alvo da vacinação com a VCMC, e, depois, foi observada queda em cada coorte subsequente de introdução desta vacina (CAMPBELL et al., 2009). A região da Toscana (Itália) iniciou em 2005 o seu esquema de vacinação com a VCMC na rotina, foi utilizado o mesmo esquema vacinal que o Brasil, estendendo a vacinação de *catch up* até seis anos, verificando-se o decréscimo da taxa de incidência nos grupos alvo de vacinação, semelhante aos resultados encontrados no presente estudo (BECHINI et al., 2012).

No Brasil, em 2010, no município de Salvador (BA), avaliou-se o uso da VCMC em virtude de uma epidemia de DM pelo sorogrupo C. A estratégia utilizada foi a de vacinar na rotina os menores de um ano com duas doses da VCMC e realizar uma campanha de vacinação em menores de cinco anos. Além disso, foi vacinada em massa a população de dez a 24 anos. Os resultados dessa estratégia mostraram forte declínio da incidência das populações vacinadas (73,0%). Houve declínio das taxas de incidência para os menores de cinco anos, e para os indivíduos de dez a 24 anos (vacinados). Para as demais faixas etárias não vacinadas, houve queda na taxa de incidência, mas não foi significativa (CARDOSO et al., 2012).

Outros dois estudos recentes brasileiros também avaliaram o impacto da VCMC e apresentaram resultados semelhantes aos desta tese. O primeiro, realizado no Distrito Federal, avaliou o primeiro ano após a introdução da VCMC (TAUIL et al., 2014) e os autores concluíram que houve um decréscimo de 80% no total da incidência da DM pelo sorogrupo C e nas faixas etárias alvo da VCMC em menores de dois anos. Além disso, para aqueles menores de dois anos e com dois anos de vida esta queda foi de 79% e 100%, respectivamente (TAUIL et al., 2014). O segundo estudo avaliou os dados existentes na base de dados da vigilância epidemiológica do país, no período anterior e no posterior à introdução da VCMC, por meio das taxas de incidência globais da DM (SÁFADI et al., 2014a). Concluiu-se

que houve uma redução de 50% para as faixas etárias alvo da vacinação (SÁFADI et al., 2014a).

Todavia, no Reino Unido, na Espanha e na Holanda, países em que, além da vacinação de rotina com a VCMC, houve a ampliação da vacinação para os adolescentes e adultos jovens em *catch-up*, houve decréscimo das taxas de incidência e número de casos nas faixas etárias alvo da vacinação assim como nas faixas etárias não imunizadas, devido à proteção de rebanho (GREEF et al., 2006; TROTTER e RAMSAY, 2007; CAMPBELL et al., 2010; BORROW et al., 2013).

Na Alemanha, em uma avaliação de 2002 a 2010, com o início da vacinação com a VCMC em 2006, não se verificou tendência de queda da taxa de incidência na faixa etária alvo da vacinação (segundo ano de vida na rotina) bem como nas demais faixas etárias, após o seu uso (HELLENBRAND et al., 2013). Naquele país, diferente do perfil do município de São Paulo, as crianças eram responsáveis por cerca de menos de 20% dos casos de DM pelo sorogrupo C, e as suas taxas de incidência eram bem menores do que as do MSP.

Os resultados presentes nesta tese apontaram queda das taxas de mortalidade pelo sorogrupo C entre os menores de cinco anos, especialmente na faixa etária de zero a dois anos. Tais resultados foram consistentes, com a FPP encontrada na faixa etária alvo da vacinação, com a VCMC.

Na Espanha, GARRIDO-ESTEPA e colaboradores (2014), também verificaram queda na taxa de mortalidade após a introdução da VCMC de 0,095/100.000 habitantes-ano (período de 1997/1998 - 1999/2000) para 0,031/100.000 habitantes-ano (período de 2006/2007 - 2012/2013). No Reino Unido, à semelhança do presente estudo, houve queda de 85% no número de óbitos por DM pelo sorogrupo C no pico sazonal de 2001/2002, quando comparada a de 1998/1999, ano anterior à introdução da VCMC (CAMPBELL et al., 2009).

O impacto da VCMC verificado por esta tese nas taxas de mortalidade foi superior àquele da incidência nas faixas etárias com indicação de

vacinação. Uma possível explicação para tal fato é que, em virtude do curto período de incubação da DM, para ser imune à doença é necessário que o indivíduo já tenha anticorpos circulantes. Aceitando-se tal afirmação, supõe-se que a resposta de *booster* para a VCMC não seja suficientemente rápida para prevenir a invasão que, usualmente ocorre em poucos dias (AUCKLAND et al., 2006), mas talvez seja suficiente para prevenir as formas mais graves da doença ou o óbito na população de vacinados.

Não se verificou impacto na incidência e mortalidade, nesse estudo, para as faixas etárias não vacinadas, diferente dos estudos realizados em outros países, em que houve redução da incidência e mortalidade em todas as faixas etárias (BETTINGER et al., 2009; CAMPBELL et al., 2010).

Uma vantagem da VCMC apontada pela literatura é a redução de portadores da *Neisseria meningitidis*, promovendo, assim, uma proteção indireta (MAIDEN, 2013). Desse modo, o impacto dessa vacina na população seria maior do que esperado, em virtude da diminuição das fontes de infecção. Se, por um lado, a prevenção do estado de portadores é essencial para a proteção indireta, por outro lado pode potencialmente selecionar variantes capsulares de cepas dos grupos alvo da vacinação, bem como cepas que competem com as cepas vacinais que não são alvo de vacinação. Até o momento, somente na Espanha houve relato de fenômeno de *switching* capsular, onde foi identificada a cepa B:2a:P1.5 (complexo clonal ST-11) em um surto em 2002, provavelmente originada da cepa C:2a:P1.5, devido à pressão seletiva exercida pela vacinação (PÉREZ-TRALLERO et al., 2002).

Um dado adicional dos bons resultados e da especificidade da VCMC foi evidenciado pelo fato da introdução dessa vacina não ter influenciado o comportamento do sorogrupo B, seja na incidência ou nas taxas de mortalidade (CAMPBELL et al., 2009). Os resultados preliminares do presente estudo, em relação à análise da tendência das taxas de incidência e mortalidade da DM pelo sorogrupo B, não apontaram mudança no seu comportamento.

Os resultados apresentados devem ser interpretados considerando algumas limitações do estudo, pois, apesar da melhora da qualidade das informações disponíveis pela vigilância da DM desde 2007, em função da introdução do PCR-RT, há de se avaliar com cautela o uso de dados secundários obtidos pela vigilância passiva. Entre eles, salienta-se o viés de notificação preferencial de casos graves e óbitos, além da falta de completude dos dados. Outra limitação do estudo é o curto período de tempo de avaliação do impacto após a introdução da VCMC, tanto para o sorogrupo C como para a avaliação de uma mudança do sorogrupo B. O fato de não haver disponibilidade e acesso a registros informatizados de vacinação também é uma limitação assinalada, pois dificulta a identificação de bolsões de baixa cobertura, uma vez que tais dados podem ser considerados um instrumento importante para uma avaliação mais precisa do impacto da VCMC.

O fato de dispor de critério laboratorial para confirmação da DM para cerca de 50% dos casos, no período de 2007 a 2012, também pode ter introduzido alguns vieses nesse estudo, especialmente considerando-se a ausência de informação laboratorial ser maior entre os casos que evoluíram para óbito (41,4%) quando comparados àqueles que evoluíram para cura (25,9%).

No entanto, a despeito dessas limitações, os resultados apresentados sobre o impacto da VCMC, especialmente nos grupos etários com indicação de vacinação, são consistentes com a literatura e úteis para a avaliação dessa intervenção, inclusive com relação à estratégia adotada, ainda que seja recomendável um acompanhamento mais longo para um julgamento mais ponderado.

Cabe ainda assinalar, os resultados muito favoráveis da introdução do PCR-RT para o aprimoramento dos dados de vigilância da DM, particularmente no que se refere à melhora da especificidade da vigilância, que passa a contar com dados mais completos relativos aos sorogrupos. Além disso, é imprescindível destacar que a iniciativa anunciada pelo Ministério da Saúde de implantar registros nominais de vacinação é digna de

nota, pois permitirá, em um prazo não muito longo, o monitoramento em tempo real da cobertura vacinal.

ESTIMATIVA DA EFETIVIDADE

A eficácia de uma vacina é comumente definida como o efeito direto da vacina mensurada em ensaios clínicos no período prévio ao licenciamento, no qual ela é avaliada em condições ideais. Por sua vez, a sua efetividade é definida como a medida de proteção atribuída à administração de uma vacina em condições de campo, em uma determinada população, em período posterior ao licenciamento refletindo também o seu efeito direto. Há várias estratégias para se avaliar a efetividade de uma vacina, sendo os estudos de caso-controle aqueles que possuem a vantagem de serem menos dispendiosos, realizados em menor tempo, requerem menor número de participantes e evitam questões éticas em relação aos estudos randomizados. Em conclusão, é uma excelente alternativa para estudos de efetividade de uma vacina (RODRIGUES e SMITH, 1999).

Até o presente momento, não temos conhecimento de nenhum estudo de caso-controle desenvolvido com o intuito de avaliar a efetividade da VCMC. Desde seu licenciamento, a VCMC tem sido estudada em vários países, entretanto, a maioria dos estudos tem utilizado o método de *screening* para estimar a efetividade e as análises de tendência para avaliar o seu impacto na população (RAMSAY et al., 2001; LAURRARI et al., 2005; CARDOSO et al., 2012; HELLENBRAND et al., 2013). Na presente pesquisa optou-se por estimar a efetividade da VCMC mediante um estudo de caso-controle.

Analisando as características de casos e controles, verificou-se que ambos os grupos eram muito semelhantes, diferindo somente com relação à

escolaridade do pai e à renda familiar, as quais eram mais elevadas entre controles, e o tipo de ocupação do domicílio, que apontava maior proporção de residentes em casa própria entre os controles. Essas três características sugeriram que os controles pertenciam a estrato socioeconômico mais favorável, o que talvez justifique, ao menos em parte, a diferença de vacinados com VCMC entre casos e controle, sendo expressivamente mais elevada entre os controles.

As características demográficas de casos e controles e de suas famílias são consistentes com aquelas apontadas no MSP pelo Censo Demográfico de 2010. Entretanto, apesar da tendência marcante de declínio da fecundidade nas últimas décadas, com consequente redução do tamanho das famílias, a média do número pessoas por domicílio dos casos e controles na capital paulista apresentou valores mais elevados do que a média do país e da Região Metropolitana de São Paulo (3,1 e 3,0, respectivamente) (IBGE, 2010).

Em relação às morbidades referidas, a única que apresentou uma forte associação com a DM, mesmo sem significância estatística, foi a asma. Dado semelhante foi apresentado em um estudo canadense, de 2002 a 2006, com dados de vigilância ativa, com 50,0% dos casos de DM apresentando alguma morbidade; e dentre os pacientes pediátricos 4,0% apresentavam doenças respiratórias (incluindo a asma) (BETTINGER et al., 2009).

A proporção de vacinados entre os controles é consistente com os resultados de um inquérito recente de cobertura vacinal efetuado no MSP, o qual encontrou algo em torno de 83,0% das crianças com 18 meses de idade com o esquema completo de vacinação, inclusive nos dois estratos sociais mais pobres (BARATA et al., 2012). O motivo mais citado pelos responsáveis por casos e controles para a não vacinação foi a falta de informação, dado consistente com a menor cobertura de vacinação entre os casos cujos pais apresentavam menor escolaridade.

Grande parte dos casos pertencia à coorte de nascidos no ano de 2009. Para essa coorte a estratégia utilizada para a vacinação com a VCMC

foi de campanha. A maioria dos controles não vacinados também pertencia à coorte de nascidos em 2009. Adicionalmente, cerca de 83,0% dos casos residiam em áreas periféricas da capital paulista, classificadas, segundo o IPVS, como predominantemente pobres ou em transição para a classe média. Tais dados sugerem que no início da vacinação a cobertura foi menos homogênea nas áreas periféricas.

Por outro lado, a letalidade foi bem inferior à média encontrada para DM na área de estudo (van DEUREN et al., 2000). Tal resultado pode refletir a influência da definição de caso muito específica e a menor proporção de casos com informação do sorogrupo entre os que evoluíram para óbito.

Os resultados desta tese apontam também seis casos de falha vacinal, aspecto que também merece comentários. Cerca de 50,0% dessas falhas ocorreram em campanha de *catch-up*. Fato semelhante foi verificado em dois estudos, um espanhol e outro inglês (CANO et al., 2004; AUCKLAND et al., 2006). Um desses estudos estimou 2,6 falhas da vacina VCMC para cada milhão de doses distribuídas (CANO et al., 2004). Essa estimativa foi semelhante à encontrada no MSP, com 2,8 falhas da vacina VCMC por milhão de doses aplicadas; entretanto, o denominador utilizado na estimativa do MSP é mais preciso.

O intervalo entre o recebimento da vacina e o início da doença nos casos de falha vacinal, no presente estudo também se assemelha com os dados referidos na literatura. AUCKLAND e colaboradores, em 2006, verificaram um intervalo entre a vacinação completa e o início da doença de 1,8 a 44 meses, enquanto no estudo de DE WALSH e colaboradores, em 2011, o intervalo com o esquema completo ou não foi de onze a 60 meses.

A maioria dos casos de falha vacinal, neste estudo, apresentou esquema de vacinação completo para a idade, diferindo do citado na literatura, que aponta falhas entre indivíduos incompletamente vacinados (BETTINGER et al., 2009; AUCKLAND et al., 2006; DE WALSH et al., 2011), sem evidências de imunossupressão (AUCKLAND et al., 2006).

As falhas vacinais, aqui apresentadas, poderiam ser explicadas pela diminuição dos títulos de anticorpos bactericidas séricos (SBA), uma vez que

a proteção contra a DM está em boa parte condicionada a altos níveis circulantes de SBA, pois o início da doença é muito rápido se comparado ao processo de produção de anticorpos em níveis protetores (BORROW et. al., 2012).

A despeito do sucesso que a VCMC alcançou nos países que a utilizaram, existe evidência de declínio dos SBA ao longo do tempo em vacinados, independente da idade (TROTTER et al., 2008; ISHOLA et al., 2012), principalmente nos imunizados no primeiro ano de vida sem dose de reforço, nos vacinados com dose única em campanha de *catch up* no segundo ano de vida e para aqueles que foram vacinados na rotina com três doses (dois, quatro e 12 meses) (TROTTER et al., 2008; ISHOLA et al., 2012). No estudo britânico de soroprevalência, não se encontrou evidência de que a mudança do esquema, em 2006, tenha tido impacto na soroproteção dessas crianças vacinadas na rotina, quando comparadas aos que receberam uma única dose no segundo ano de vida (ISHOLA et al., 2012). Adicionalmente, esses autores sugerem que não houve melhoria na persistência de SBA em longo prazo para os indivíduos que iniciaram sua vacinação no primeiro ano de vida (ISHOLA et al., 2012).

Dados de persistência de anticorpos são importantes para indicar a duração da proteção e identificar os grupos vulneráveis (BORROW et al., 2013). Tais questões reforçam a importância da contínua avaliação da coorte de vacinados no Brasil para subsidiar possíveis modificações na estratégia da utilização da VCMC, sempre que necessárias.

Além da queda da imunidade em longo prazo nas coortes de vacinados, é de se esperar que a estratégia adotada no Brasil não confira proteção indireta pela ação da VCMC na redução de portadores. Essa ação da VCMC mostrou-se relevante na prevenção da DM pelo sorogrupo C nos países que vacinaram as faixas etárias mais velhas, uma vez que estas faixas etárias seriam as responsáveis pela introdução da *Neisseria meningitidis* no domicílio, aumentando o risco da DM entre lactentes (MAIDEN e MACLENNAN, 2014).

A efetividade da VCMC estimada na presente tese, por meio do estudo de caso-controle, mostrou-se muito semelhante à dos trabalhos britânicos, porém, no município de São Paulo a CV é mais alta. Os estudos pioneiros efetuados na Inglaterra, utilizando o método de *screening* para avaliação de efetividade da VCMC, dois anos após a sua utilização naquele país, estimaram a mesma em 97,0%, com uma CV de 58,6% (RAMSAY et al., 2001). Para os menores de um ano, essa efetividade foi de 92,0%, com uma CV de 73,2% (RAMSAY et al., 2001).

Resultados semelhantes aos obtidos no estudo britânico foram encontrados na Espanha, também por meio do método de *screening*, quatro anos após a introdução da vacina. Verificou-se uma alta efetividade da VCMC, de 97,8% e 95,2%, para a estratégia de campanha de *catch-up* e rotina, respectivamente. As coberturas vacinais estimadas abrangendo as campanhas de *catch up* e rotina eram altas (90,0% e 95,0%, respectivamente) (LAURRARI et al., 2005). Outros estudos espanhóis com diferentes esquemas de vacinação no primeiro ano de vida também mostraram pequenas diferenças na efetividade, com estimativa geral para todas as coortes de vacinados de 94,8% (98,8% para menos de um ano desde a vacinação e de 90,9% após um ano desde a vacinação) (GARRIDO-ESTEPA et al., 2014). DE WALIS e colaboradores, em 2011, em um período de sete anos de avaliação, estimaram a efetividade geral ajustada para a idade em 87,4%.

No Brasil encontrou-se somente uma publicação, a qual estimou 100,0% de efetividade com uma única dose da VCMC, pelo método de *screening* (CARDOSO et al., 2012). Entretanto, nesse estudo brasileiro, além da VCMC conjugada com o toxóide diftérico (a mesma avaliada no presente estudo), também foi utilizada a VCMC conjugada com o toxóide tetânico (TT), que tem demonstrado uma maior imunogenicidade em relação às demais VCMC conjugadas. As razões para essa maior imunogenicidade ainda não são bem esclarecidas, mas podem ser o conjunto de vários fatores, como a utilização do oligossacarídeo O-acetilado (OAc-) conjugado

com o toxóide tetânico, o tamanho dos polissacarídeos constituintes ou os adjuvantes (BORROW et al., 2013).

Estudo brasileiro recente de custo-efetividade da VCMC, considerando a vacinação universal nos menores de dois anos com três doses da vacina, utilizando dados de 2006, com uma cobertura vacinal de 94,0% o programa de vacinação evitaria 1.218 casos de DM, 210 mortes, 14.473 anos de vida perdidos. Os autores concluíram que a estratégia brasileira utilizada é custo-efetiva (DE SOAREZ et al., 2011).

Outro aspecto relevante é a ausência de diferenças na efetividade da VCMC em nosso país, onde predomina a *Neisseria meningitidis* sorogrupo C:23:P1.14-6 pertencente ao complexo ST-103 (LEMOS et al., 2007), se comparada com a efetividade encontrada em países onde prevalece o complexo clonal ST-11 (GORLA et al., 2012). Ambos os complexos clonais não são relacionados entre si.

A interpretação dos resultados apresentados nesta tese deve levar em conta algumas limitações. Uma delas é o viés de memória, próprio dos estudos retrospectivos; entretanto, a informação mais relevante desta pesquisa, a situação vacinal, não sofreu esse viés, pois todas as informações de vacinação foram obtidas por meio dos registros da carteira de vacinação ou, na ausência dela, por consulta à ficha de registro de vacinação existente na unidade de saúde.

Outro fator que pode ter influenciado o estudo é a menor probabilidade de seleção de casos que evoluíram para óbito, se comparado com aqueles que se curaram, em função da maior dificuldade de confirmação laboratorial e da definição muito específica. Outras limitações referem-se aos dados das falhas vacinais que não foram investigadas de forma mais completa, não permitindo analisar a influência de outras morbidades, como a deficiência de complemento e as alterações de imunidade. O número pequeno de casos também foi uma limitação do presente estudo, pois não permitiu uma estimativa da efetividade da VCMC para os esquemas vacinais em menores de um ano e maiores de um ano, bem como as avaliações para o esquema completo e incompleto.

No entanto, o estudo apresenta um ponto que fortalece a sua validade externa: o fato de ter sido de base populacional, ou seja, os casos foram selecionados entre o universo dos casos notificados no MSP. Além disso, utilizamos controles selecionados na vizinhança dos casos, estratégia que diminui os potenciais vieses introduzidos por controles selecionados em hospitais, por exemplo.

Apesar das limitações apontadas, os resultados do presente estudo relativos à efetividade da VCMC são consistentes com a literatura e poderão subsidiar futuras avaliações do esquema de vacinação da VCMC adotado pelo Brasil.

Finalizando, os dois estudos que compõem esta tese, se completam e mostram resultados consistentes com a elevada efetividade da vacina assim como forte impacto do esquema aplicado pelo PNI para o uso da VCMC em crianças menores de dois anos, verificado pelo expressivo declínio nas taxas de incidência e de mortalidade pela DM nas coortes de nascidos com indicação de vacinação no MSP. Uma avaliação mais consistente de proteção das coortes de nascidos não vacinadas demandará um acompanhamento mais prolongado do impacto dessa vacina, bem como o aprimoramento contínuo da vigilância epidemiológica e laboratorial.

Portanto, os resultados apresentados poderão ser úteis para avaliações futuras da estratégia adotada pelo PNI em relação ao controle da DM no território nacional.

7. CONCLUSÕES

- Comparando-se as taxas de incidência da DM para todos os sorogrupos, de 2009 com 2012, para o MSP, verificou-se um impacto expresso pela fração prevenida na população (FPP) de 62,7%, 69,6% e de 61,4% para menores de um ano, um e dois anos, respectivamente. O impacto para menores de cinco anos foi de 51,7 %;
- Comparando-se as taxas de incidência da DM pelo sorogrupo C, de 2009 com 2012, para o MSP verificou-se um impacto expresso pela fração prevenida na população (FPP) de 81,6% e 67,8% para menores de dois anos e de dois a três anos, respectivamente. O impacto para menores de cinco anos foi de 70,2%;
- Comparando-se as taxas de mortalidade por DM por todos os sorogrupos, de 2009 com 2012, para o MSP verificou-se um impacto expresso pela fração prevenida na população (FPP) de 86,2% e 77,8% para, respectivamente, menores de dois anos e de dois a três anos. O impacto para menores de cinco anos foi de 74,2%;
- Comparando-se as taxas de mortalidade por DM pelo sorogrupo C, de 2009 com 2012, para o MSP verificou-se um impacto expresso pela fração prevenida na população (FPP) de 84,2% para menores de quatro anos. O impacto para menores de cinco anos foi de 85,4%;
- O estudo apontou que a VCMC segundo a estratégia de vacinação proposta pelo PNI mostrou uma **efetividade de 97,7%** (IC_{95%}: 99,6%-89,6%), após ajuste para idade na data da referência, renda familiar e o número de pessoas que dormem no mesmo quarto da criança.

8. REFERÊNCIAS

Abio A, Neal KR, Beck CR. An epidemiological review of changes in meningococcal biology during the last 100 years. *Pathog Glob Health*. 2013;107(7):373-80.

Agudelo CI, Sanabria OM, Ovalle MV. Serogroup Y meningococcal disease, Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(6):990-1.

Auckland C, Gray S, Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Ramsay M, Miller E. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2006;194(12):1745-52.

Baltimore RS, Feldman HA. Meningococcal infections. In: Evans AS, Brachman PS. *Bacterial infections of humans: epidemiology and control*. 2. ed. New York: Plenum Medical Book. 1991.p.425-42.

Barata RB, Ribeiro MC, de Moraes JC, Flannery B. Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: results of an immunisation coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007-2008. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(10):934-41.

Barros AJ, Victora CG. Measuring coverage in MNCH: determining and interpreting inequalities in coverage of maternal, newborn, and child health interventions. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001390.

Bechini A, Levi M, Boccalini S, Tiscione E, Balocchini E, Canessa C, Azzari C, Bonanni P. Impact on disease incidence of a routine universal and catch-up vaccination strategy against *Neisseria meningitidis* C in Tuscany, Italy. *Vaccine*. 2012;30(45):6396-401.

Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R. The impact of childhood meningococcal serogroup C conjugate vaccine programs in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3):220-4

Booy R, Jelfs J, El Bashir H, Nissen MD. Impact of meningococcal C conjugate vaccine use in Australia. *Med J Aust*. 2007;186(3):108-9.

Borrow R. Advances with vaccination against *Neisseria meningitidis*. *Trop Med Int Health*. 2012;17(12):1478-91.

Borrow R, Abad R, Trotter C, van der Klis FR, Vazquez JA. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccine*. 2013; 31(41):4477-86.

Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B20-9.

Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E. Updated postlicensure surveillance of meningococcal c conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of duration of herd immunity. *Clin Vac Immunol*. 2010;17(5):840-7.

Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill*. 2004;9(7):11-5.

Cardoso CW, Pinto LL, Reis MG, Flannery B, Reis JN. Impact of vaccination during an epidemic of serogroup C meningococcal disease in Salvador, Brazil. *Vaccine*. 2012;30(37):5541-6.

Caugant DA, Maiden MCJ. Meningococcal carriage and disease--population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B64-70.

Chiappini E, Venturini E, Bonsignori F, Galli L, De Martino M. Serogroup C *Neisseria meningitidis* infection: analysis of the possible vaccination strategies for a mass campaign. *Acta Paediatr*. 2010;99(11):1609-14.

Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853-6.

Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-2):1-28.

Cohn AC, Harrison L. Meningococcal vaccines: current issues and future strategies. *Drugs*. 2013;73(11):1147-55.

CVE- Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac. Doença meningocócica: normas e instruções. São Paulo; 1995.

CVE- Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac. Informe técnico vacina conjugada contra o meningococo C. São Paulo; 2010. [acesso em 23 jun 2014]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/imuni/pdf/IF10_VAC_CONJUGADA_MENINGOC.pdf

Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet*. 2014;383(9911):40-7.

de Soarez PC, Sartori AM, de Andrade Lagoa Nóbrega L, Itria A, Novaes HM. Cost-effectiveness analysis of a universal infant immunization program with meningococcal C conjugate vaccine in Brazil. *Value Health*. 2011;14(8):1019-27.

De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of serogroup C meningococcal conjugate vaccine: a 7-year follow-up in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):566-9.

Feavers IM, Suker J, McKenna AJ, Heath AB, Maiden MC. Molecular analysis of the serotyping antigens of *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun*. 1992;60(9):3620-9.

Ferreira MP, Dini NP, Ferreira SP. Espaços e dimensões da pobreza nos municípios do Estado de São Paulo: Índice Paulista de Vulnerabilidade Social – IPVS. *São Paulo em Perspect*. 2006;20(1):5-17.

Garrido-Esteba M, León-Gómez I, Herruzo R, Cano R. Changes in meningococcal C epidemiology and vaccine effectiveness after vaccine introduction and schedule modification. *Vaccine*. 2014;32(22):2604-9.

Giesecke J. *Modern infectious disease epidemiology*. 2. ed. London: Oxford University; 2002. p. 226-40.

Girard MP, Preziosi MP, Aguado MT, Kieny MP. A review of vaccine research and development: meningococcal disease. *Vaccine*. 2006;24(22):4692-700.

Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med*. 1969a;129(6):1307-26.

Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med*. 1969b;129(6):1327-48.

Gorla MC, de Lemos AP, Quaresma M, Vilasboas R, Marques O, de Sá MU et al. Phenotypic and molecular characterization of serogroup C *Neisseria meningitidis* associated with an outbreak in Bahia, Brazil. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(2):56-9.

Greeff SC, Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, Van Derende A. Protection from routine vaccination at age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1):79-80.

Greenfield S, Feldman HA. Familial carriers and meningococcal meningitis. *N Engl J Med*. 1967;277(10):487-502.

Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013;31(48):5634-42.

Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):142-64.

Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B51-63.

Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi MA, Vazquez JA, et al. The global meningococcal initiative: recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine*. 2011;29(18):3363-71.

Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013; 4:566-73.

Hellenbrand W, Elias J, Wichmann O, Dehnert M, Frosch M, Vogel U. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Germany, 2002-2010, and impact of vaccination with meningococcal C conjugate vaccine. *Infect*. 2013;66(1):48-56.

Heymann DL. Meningitis. In: American Public Health Association. Control of communicable diseases manual. 18. ed. Washington (DC); 2008. p. 415-21.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese dos indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira [acesso 3 jul 2014]. Rio de Janeiro; 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicsoais2010/default.shtm>

Ishola DA Jr, Borrow R, Findlow H, Findlow J, Trotter C, Ramsay ME. Prevalence of serum bactericidal antibody to serogroup C *Neisseria meningitidis* in England a decade after vaccine introduction. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(8):1126-30.

Jódar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet*. 2002;359(9316):1499-508.

Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Exp Rev Vaccines*. 2010;9(3):285-98.

Larrauri A, Cano R, Garcia M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005;23(32):4097-100.

Lemos AP, Yara TY, Gorla MC, Paiva MV, Souza AL, Gonçalves MI, et al. Clonal distribution of invasive *Neisseria meningitidis* serogroup C strains circulating from 1976 to 2005 in greater Sao Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2007;45(4):1266-73.

Maiden MC, Malorny B, Achtman M. A global gene pool in the neisseriae. *Mol Microbiol*. 1996;21(6):1297-8.

Maiden MC. The impact of protein-conjugate polysaccharide vaccines: an endgame for meningitis? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;368(1623):20120147.

Maiden MC, MacLennan JM. Fifteen years of protection by meningococcal C conjugate vaccines: lessons from disease surveillance. *Clin Infect Dis*. 2014. doi: 10.1093/cid/ciu599 (Ahead of print).

Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*. 2001;20 Suppl 1:S58-67.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais 2006. Brasília;2006.

Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de saúde [acesso 1 jul 2014]. Brasília (DF); 2014. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/popsp.def>

Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet*. 1992;340(8827):1074-8.

Moraes JC, Barata RB. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(5):1458-71.

Moraes JC, Safadi MAP, Bricks LF, Gorla MC, Lemos AP, Brandileone MC et al. Prevalence of meningococcal carriage among adolescents in Campinas, Brazil. In: Proceedings of the 31th Annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Disease; 2013 May 28 – Jun 1; Milan, Italy.

Munford RS, Taunay AE, Morais JS, Fraser DW, Feldman RA. Spread of meningococcal infection within households. *Lancet*. 1974;1(7869):1275-8.

Olcén P, Fredlund H. Isolation, culture, and identification of meningococci from clinical specimens. In: Pollard AJ, Maiden MCJ, Levin ML. *Meningococcal disease: methods and protocols*. New Jersey: Human; 2001. p. 9-22.

Pérez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Cisterna R. Positive effect of meningococcal C vaccination on serogroup replacement in *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2002;360(9337):953.

PNUD – Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Atlas do desenvolvimento humano no Brasil 2013 [acesso 29 mar 2014]. Brasília (DF);2014. Disponível em:
http://www.pnud.org.br/IDH/Atlas2013.aspx?indiceAccordion=1&li=li_Atlas2013

Poland GA. Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2010;50 Suppl 2:S45-53.

Raghunathan PL, Bernhardt SA, Rosenstein NE. Opportunities for control of meningococcal disease in the United States. *Annu Rev Med.* 2004;55:333-53.

Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet.* 2001;357(9251):195-6.

Rodrigues LC, Smith PG. Use of the case-control approach in vaccine evaluation: efficacy and adverse effects. *Epidemiol Rev.* 1999;21(1):56-72.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1378-88.

Russell JE, Jolley KA, Feavers IA, Maiden MCJ, Sukert J. Por A variable regions of *Neisseria meningitidis*. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(4):674-8.

Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Salgado MM, Shutt 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(6):e20675.

Sáfadi MA, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. *J Pediatr.* 2006;82(3 Suppl):S35-43.

Sáfadi MA, González-Ayala S, Jäkel A, Wieffer H, Moreno C, Vyse A. The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945-2010: an unpredictable and changing landscape. *Epidemiol Infect.* 2013;141(3):447-58.

Sáfadi MA, Berezin EN, Arlant LHF. Meningococcal disease: epidemiology and early effects of immunization programs. *J Ped Infect Dis* 2014a;3(2): 9-3.

Sáfadi MA, Carvalhanas TR, Paula de Lemos A, Gorla MC, Salgado M, Fukasawa LO et al. Carriage rate and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2014b;20(5):806-1.

SEADE- Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Índice Paulista de Vulnerabilidade Social: metodologia (IPVS versão 2010) [acesso em 25 maio 2014]. São Paulo; 2013. Disponível em: <http://www.iprsipvs.seade.gov.br/view/pdf/ipvs/metodologia.pdf>

SEADE- Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Perfil municipal de São Paulo [acesso em 23 mar 2014]. São Paulo; 2014a. Disponível em: <https://www.seade.gov.br/produtos/perfil/perfilMunEstado.php>

SEADE- Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Índice Paulista de Vulnerabilidade Social: principais resultados (IPVS versão 2010) [acesso em 25 maio 2014]. São Paulo; 2014b. Disponível em: http://www.iprsipvs.seade.gov.br/view/pdf/ipvs/principais_resultados.pdf

Sobanski MA, Barnes RA, Coakley WT. Detection of meningococcal antigen by látex agglutination. In: Pollard AJ, Maiden MCJ, Levin ML. *Meningococcal disease: methods and protocols*. New Jersey: Human; 2001. p. 41-60.

Stephens DS. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet.* 1999;353(9157):941-2.

Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007;369(9580):2196-210.

Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1511-20.

Tauil MD, de Carvalho CS, Vieira AC, Waldman EA. Meningococcal disease before and after the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Federal District, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18(4):379-86.

Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarek EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet.* 2004;364(9431):365-7.

Trotter CL, Ramsay ME. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31(1):101-7.

Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S, Andrews NJ, Miller E. Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the postvaccination era. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(11):1694-8.

Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. *Microbes Infect.* 2000;2(6):687-700.

United Nations. The millennium development goals report 2009 [acesso 24 jun 2014]. New York; 2010. Disponível em:
http://esa.un.org/unpd/wup/Documents/WUP2009_Highlights_Final.pdf

Urwin R, Maiden MC. Multi-locus sequence typing: a tool for global epidemiology. *Trends Microbiol.* 2003;11(10):479-87.

Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van Der MEER. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):144-66.

Villela MMS. Desenvolvimento imune da criança. In: Grumach AS. Alergia e imunologia na infância e adolescência. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2009. p. 423-46.

Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. J Med Microbiol. 2004;53(Pt 9):821-32.

Zapata GA, Vann WF, Rubinstein Y, Frasch CE. Identification of variable region differences in *Neisseria meningitidis* class 3 protein sequences among five group B serotypes. Mol Microbiol. 1992;6(23):3493-9.

9. ANEXOS / APÊNDICES

9.1. ANEXO 1 - IMUNOBIOLOGICO UTILIZADO NO BRASIL E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

A vacina conjugada contra o meningococo do sorogrupo C utilizada é proveniente do acordo de transferência de tecnologia para a produção nacional, entre o Laboratório Novartis e a Fundação Ezequiel Dias de Minas Gerais.

A embalagem contém uma única dose, com dois frascos: um com o antígeno liofilizado de cor branco ou esbranquiçado e outro com 0,8 ml de diluente, um líquido branco opaco.

Composição:

Cada dose de 0,5 mL. da vacina contém:

Oligossacarídeo meningocócico C.....	10µg
Conjugado com proteína CRM197do C. diphteriae.....	12,5 a 25,0 µg
Hidróxido de alumínio.....	0,3 a 0,4mgAl ³⁺

Excipientes: manitol, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio e água para injeção.

Observação: Não contém conservante.

A vacina deve ser administrada exclusivamente pela via intramuscular profunda, de preferência na área ântero-lateral da coxa direita da criança.

Estratégia de vacinação

O Ministério da Saúde (MS) adotou a seguinte estratégia de vacinação no País:

a) Setembro-outubro de 2010: considerando-se a disponibilidade da vacina, inicialmente, será aplicada apenas para as crianças entre 1 ano e 1 ano 11 meses e 29 dias;

b) novembro-dezembro de 2010: serão incluídas as crianças menores de um ano de idade;

c) a partir de 2011, será aplicada a crianças de três e cinco meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses;

d) de acordo com a Resolução conjunta da Secretaria de Estado da Saúde e da Secretaria de Direitos da Pessoa com Deficiência do Estado de São Paulo, SS/SSDP 1, de 20 de março de 2009, que aprovou o calendário vacinal das pessoas com Síndrome de Down, a vacina conjugada contra o meningococo C será aplicada para as crianças menores de 5 anos de idade;

e) de acordo com o Manual dos Centros de Referência para os Imunobiológicos Especiais (CRIE) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006), essa vacina também poderá ser aplicada nas seguintes situações: asplenia anatômica ou funcional, imunodeficiências congênitas da imunidade humoral, particularmente do complemento e de lecitina fixadora de manose, pessoas menores de 13 anos, com HIV/AIDS, implante de cóclea e doenças de depósito.

A vacina é **contra-indicada** em indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da vacina.

Calendário Vacinal proposto pelo Ministério da Saúde

O esquema de vacinação primário consiste na aplicação de duas doses, em crianças menores de um ano de idade, com intervalo de 2 meses entre as doses (mínimo de 30 dias), aos 3 e 5 meses de idade. Um único reforço é recomendado aos 12 meses de idade, respeitando-se o intervalo mínimo de 2 meses, após a aplicação da última dose. O esquema de vacinação está apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Calendário vacinal da vacina conjugada contra meningococo C, estado de São Paulo, 2010.

Idade – meses	Número de doses	Reforço*
3 e 5 meses 5 e 7 meses 7 e 9 meses 8 e 10 meses 9 e 11 meses	2 doses com intervalo de 2 meses	1 dose aos 12 meses de idade
10 meses 11 meses	1 dose	1 dose aos 12 meses de idade
12 a 23 meses	Dose única	-

*Um único reforço é recomendado aos 12 meses de idade, respeitando-se um intervalo mínimo de dois meses após aplicação da última dose.

Fonte: Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo (SES), 2010.

9.2. ANEXO 2 – ANUÊNCIA DA COORDENAÇÃO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Prefeitura do Município de São Paulo
Secretaria Municipal da Saúde
Coordenação de Vigilância em Saúde

São Paulo, 23 de maio de 2011

Ofício 169 / COVISA / CCD / 2011

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA e TERMO DE COMPROMISSO

Declaro, estar ciente da realização da pesquisa intitulada "Efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C em menores de dois anos" que será desenvolvida pela pesquisadora Mônica Tilli Reis Pessoa Conde e sob orientação do Prof. Eliseu Alves Waldman, nas dependências do Centro de Controle de Doenças (CCD), da Coordenação de Vigilância em Saúde (COVISA), da Secretaria da Saúde do Município de São Paulo; e do uso do banco de dados da Vigilância Epidemiológica do Município de São Paulo. Declaro ainda, que autorizo sua execução desde que aprovado pelo Comitê de Ética da Prefeitura do Município de São Paulo.

Atenciosamente,

Inês Suarez Romano
Coordenadora de vigilância em Saúde

Rosa Maria Dias Nakazaki

Respondendo pela Gerência do Centro de
Controle de Doenças
COVISA/SMS

Coordenação de Vigilância em Saúde - COVISA
Centro de Controle de Doenças
Subgerência de Doenças Agudas Transmissíveis
Rua Santa Isabel, 181 - 4º Andar
Vila Buarque - São Paulo - SP - CEP 01221-010
Tel: 3397-8310 / Fax: 3397-8355
www.prefeitura.sp.gov.br/covisa

9.3. ANEXO 3 – TERMO DE RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

67

Termo de Responsabilidade do Pesquisador

Eu, **Mônica Tilli Reis Pessoa Conde**, pesquisador(a) responsável pelo projeto de pesquisa "**Efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C em menores de dois anos**", assumo a responsabilidade de comunicar imediatamente às instituições Secretaria Municipal da Saúde e a financiadora da pesquisa toda e qualquer modificação do protocolo ou ocorrência de fato imprevisto e que possa colocar em risco os voluntários ou bens incluídos neste trabalho de pesquisa.

Responsabilizo-me, igualmente, a acompanhar as diligências necessárias à imediata e integral assistência aos voluntários participantes ou à reposição ou restauração de bens eventualmente danificados durante a pesquisa.

Comprometo-me também garantir o anonimato e confidencialidade de todas as informações obtidas na Coordenação de Vigilância em Saúde (COVISA) da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo a serem utilizadas pela pesquisa.

Declaro também que os dados coletados serão utilizados exclusivamente com os propósitos estabelecidos nos objetivos dessa pesquisa. Assumo a responsabilidade de divulgar seus resultados aos setores pertinentes da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo além de publicações científicas da área e das apresentações em eventos e/ou reuniões científicas.

São Paulo, 27 de maio de 2011.

Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

Mônica Tilli Reis Pessoa Conde

9.4. ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho(a) ou criança sob sua tutela e o Senhor(a) estão sendo convidados(as) como voluntários(as) a participar da pesquisa: “EFETIVIDADE DA VACINA CONJUGADA CONTRA O MENINGOCOCO C EM MENORES DE DOIS ANOS”

A doença meningocócica pode causar uma infecção generalizada muito grave e a meningite. O agente que causa esta doença é uma bactéria chamada meningococo que possui vários tipos. O tipo de meningococo que mais causa doença no Município de São Paulo é o C. Desde outubro de 2010, o Ministério da Saúde, incluiu para as crianças menores de dois anos a vacina contra o meningococo do tipo C. O objetivo deste trabalho é verificar a proteção oferecida por esta vacina para crianças menores de dois anos de idade e sua capacidade de diminuir os casos de doença meningocócica na comunidade. As informações necessárias para a pesquisa serão obtidas por meio de entrevistas com o preenchimento de um questionário e verificação da carteirinha de vacinação e de pesquisa em prontuários hospitalares das crianças quando necessário.

Sua participação do estudo é voluntária, caso não deseje participar seu atendimento não será prejudicado. Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar a participação de seu filho ou criança sob sua tutela, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento.

O tempo médio necessário para responder às perguntas do questionário é de aproximadamente 30 minutos. As informações solicitadas no questionário serão analisadas pelos pesquisadores, garantindo o sigilo das mesmas e sempre protegendo sua privacidade. A participação no estudo não

acarretará custos para você e não haverá nenhuma compensação financeira adicional.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____ fui informada(o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. Certificaram-me que de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em **caso de dúvidas** poderei chamar a pesquisadora, médica e aluna de doutorado da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Mônica Tilli Reis Pessoa Conde, e o professor orientador Eliseu Alves Waldman no telefone (11) 3061-7109.

Para **denúncias éticas ou dúvidas**, entrar em contato com o **Comitê de Ética e Pesquisa da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo**, por meio do telefone (11) 3397-2464 ou do e-mail **smscep@gmail.com**, sito à Rua General Jardim, 36 – 1º. Andar; ou com **Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo**, localizado à Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César – São Paulo, SP.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome do profissional que obteve o consentimento	Assinatura do Profissional	Data

(Observação: Este termo de consentimento será preenchido em duas vias, sendo que uma delas deverá ficar com o paciente e o outro com o pesquisador

9.5. APÊNDICE 1 – QUESTIONÁRIO DOS CASOS

Projeto: Efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C em menores de dois anos

Instrumento de Coleta de Dados dos CASOS (Confidencial)

Data da entrevista: ____/____/____

Entrevistador: _____

Nº do Caso |__|__| Data da Internação do caso: ____/____/____ Prontuário nº. _____

I. IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA (CASO)		
1	Tipo (0) Controle (1) Caso _____	(Q1): _ _
2	Número do Caso _____	(Q2): _ _ _
3	Número do controle 8888 () Não se aplica _____	(Q3): _ _ _ _
4	Par No. do caso _____	(Q4): _ _ _ _ _ _ _
5	Nome da criança (caso)	(Q5):
6	Nome da mãe da criança (caso)	(Q6):
7	Data de Nascimento da criança (caso) ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q7): _ _ _ _ _ _ _ _
8	Município de Nascimento da criança (caso)	(Q8):
9	Estado de Nascimento da criança (caso)	(Q9): _ _ _
10	País de Nascimento da criança (caso)	(Q10):
11	Idade na data da entrevista da criança (caso) _____ (em meses completos)	(Q11): _ _ _
12	Sexo da criança (caso) 0 () Masculino 1 () Feminino 99 () Ignorado	(Q12): _ _ _
13	Endereço de residência:	(Q13):
14	Tempo de residência da criança no Município de São Paulo (em meses) _____	(Q14): _ _ _ _
15	CEP da residência: _____ - _____	(Q15): _ _ _ _ _ _ _ _ _

29	Se for domicílio uni familiar, qual o número de cômodos? 88 (não se aplica) _____	(Q29): _ _
30	Se for domicílio uni familiar, qual o número de cômodos utilizados para dormir? 88 (não se aplica) _____	(Q30): _ _
31	Se for domicílio uni familiar, qual o número de pessoas que dormem no mesmo cômodo que a criança? 88 (não se aplica) _____	(Q31): _ _
32	Condições de ocupação do domicílio do caso 0 () Alugada 1 () Própria 2 () Cedida 3 () Outros (especificar) _____	(Q32): _ _
33	Utiliza água de abastecimento público? 0 () Sim, sistema público 1 () Não, especifique _____ 99 () Ignorado	(Q33): _ _
34	Está ligada à rede de esgoto? 0 () Sim, rede pública 1 () Sim, outros(especifique) _____ 2 () Não (especificar) _____ 99 () Ignorado	(Q34): _ _
35	Possui geladeira e televisor em casa? 0 () Ambos 1 () Só geladeira 2 () Só televisor 3 () Nenhum dos dois 99 () Ignorado	(Q35): _ _
36	Há pessoas que fumam na residência? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q36): _ _
37	Se sim, quantas pessoas fumam na residência? 88 (não se aplica) _____	(Q37): _ _
III. DADOS DA FAMÍLIA (CASO)		
38	Data de nascimento da mãe do caso _____/_____/____ (dd / mm / aaaa)	(Q38): _ _ _ _ _ _ _ _
39	Escolaridade da mãe _____ (em anos completos)	(Q39): _ _
40	Escolaridade do pai do caso _____ (em anos completos)	(Q40): _ _
Da questão número 41 até 64, relacionar todas as pessoas residentes no domicílio (unifamiliar ou no mesmo cômodo se for casa de cômodos) na <u>data da internação do caso</u> (____/____/____), o grau de parentesco com criança (caso) e a idade		
41	Nome do contato domiciliar número 01 _____	(Q41):

42	Idade do contato domiciliar número 01 na data ____/____/____? [Até a idade de 36 meses, em meses, e a partir do terceiro ano de vida, anos completos] _____ meses _____ anos	(Q42): _ _ _ _
43	Grau de parentesco com o contato domiciliar número 01 com a criança (caso) 0 () Mãe 1 () pai 2 () Irmão 3 () avó 4 () avô 5 () babá 6 () outros (especificar) _____	(Q43): _ _ _
44	Nome do contato domiciliar número 02 _____	(Q44):
45	Idade do contato domiciliar número 02 na data ____/____/____? [Até a idade de 36 meses, em meses, e a partir do terceiro ano de vida, anos completos] _____ meses _____ anos	(Q45): _ _ _ _
46	Grau de parentesco com o contato domiciliar número 02 com a criança (caso) 0 () Mãe 1 () pai 2 () Irmão 3 () avó 4 () avô 5 () babá 6 () outros (especificar) _____	(Q46): _ _ _
47	Nome do contato domiciliar número 03 _____	(Q47):
48	Idade do contato domiciliar número 03 na data ____/____/____? [Até a idade de 36 meses, em meses, e a partir do terceiro ano de vida, anos completos] _____ meses _____ anos	(Q48): _ _ _ _
49	Grau de parentesco com o contato domiciliar número 03 com a criança (caso) 0 () Mãe 1 () pai 2 () Irmão 3 () avó 4 () avô 5 () babá 6 () outros (especificar) _____	(Q49): _ _ _
50	Nome do contato domiciliar número 04 _____	(Q50):
51	Idade do contato domiciliar número 04 na data ____/____/____? [Até a idade de 36 meses, em meses, e a partir do terceiro ano de vida, anos completos] _____ meses _____ anos	(Q51): _ _ _ _
52	Grau de parentesco com o contato domiciliar número 04 com a criança (caso) 0 () Mãe 1 () pai 2 () Irmão 3 () avó 4 () avô 5 () babá 6 () outros (especificar) _____	(Q52): _ _ _

53	Nome do contato domiciliar número 05 _____	(Q53): _ _
54	Idade do contato domiciliar número 05 na data ____/____/____? [Até a idade de 36 meses, em meses, e a partir do terceiro ano de vida, anos completos] _____ meses _____ anos	(Q54): _ _ _
55	Grau de parentesco com o contato domiciliar número 05 com a criança (caso) 0 () Mãe 1 () pai 2 () Irmão 3 () avó 4 () avô 5 () babá 6 () outros (especificar) _____	(Q55): _ _
56	Nome do contato domiciliar número 06 _____	(Q56):
57	Idade do contato domiciliar número 06 na data ____/____/____? [Até a idade de 36 meses, em meses, e a partir do terceiro ano de vida, anos completos] _____ meses _____ anos	(Q57): _ _ _
58	Grau de parentesco com o contato domiciliar número 06 com a criança (caso) 0 () Mãe 1 () pai 2 () Irmão 3 () avó 4 () avô 5 () babá 6 () outros (especificar) _____	(Q58): _ _
59	Nome do contato domiciliar número 07 _____	(Q59):
60	Idade do contato domiciliar número 07 na data ____/____/____? [em meses até a idade de 36 meses e anos completos a partir do terceiro ano de vida] _____ meses _____ anos	(Q60): _ _ _
61	Grau de parentesco com o contato domiciliar número 07 com a criança (caso) 0 () Mãe 1 () pai 2 () Irmão 3 () avó 4 () avô 5 () babá 6 () outros (especificar) _____	(Q61): _ _
62	Nome do contato domiciliar número 08 _____	(Q62):
63	Idade do contato domiciliar número 08 na data ____/____/____? [Até a idade de 36 meses, em meses, e a partir do terceiro ano de vida, anos completos] _____ meses _____ anos	(Q63): _ _

64	Grau de parentesco com o contato domiciliar número 08 com a criança (caso) 0 () Mãe 1 () pai 2 () Irmão 3 () avó 4 () avô 5 () babá 6 () outros (especificar) _____	(Q64): _ _
ATENÇÃO: Se houver mais contatos domiciliares realizar a anotação no INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS SUPLEMENTAR DOS CONTATOS DOS CASOS APÊNDICE 3		
65	Entre os contatos domiciliares com idade inferior a 7 anos, quantos frequentam creche/escola infantil/CEI ou similar? 88 () Não se aplica _____	(Q65): _ _
66	Renda familiar (em salários mínimos) 0 () menos de 1 salário mínimo 1 () Um salário mínimo 2 () 2 a 4 salários mínimos 3 () 5 a 7 salários mínimos 4 () 8 a 10 salários mínimos 5 () Mais 10 salários mínimos 6 () Sem renda familiar 99 () Ignorado	(Q66): _ _
67	Número de pessoas que contribuem para a renda familiar _____	(Q67): _ _
IV. DADOS DE CONTATO (CASO)		
68	A criança (caso) frequenta creche/escola infantil/ EMEI/CEI ou similar? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(Q68): _ _
69	A criança (caso) teve contato fora da residência com alguma pessoa que teve meningite nos 30 dias que antecederam a data ____/____/____ [data da internação do caso] 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(Q69): _ _
70	Qual é a idade da pessoa que apresentou meningite e teve contato com a criança (caso) fora do domicílio? [Até a idade de 36 meses, em meses, e a partir do terceiro ano de vida, anos completos] _____ meses _____ anos	(Q70): _ _ _
71	Se houve contato com outros casos de meningite, onde foi? 0 () Domicílio 1 () Vizinhança 2 () Creche/ Escola 3 () Posto de Saúde/Hospital 4 () Sem história de contato 5 () Familiares 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q71): _ _
72	Tipo de relação da criança (caso) com o caso de meningite fora do domicílio 0 () amigo/amiga 1 () amiguinho da creche 2 () professora 3 () atendente da creche 4 () outros (especificar) _____ 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q72): _ _

73	Se houve contato fora do domicílio, o caso recebeu quimioprofilaxia? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q73): _ _
74	Se houve contato fora do domicílio, o caso fez a quimioprofilaxia adequadamente? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q74): _ _
75	Algum contato fora do domicílio deixou de fazer quimioprofilaxia? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q75): _ _
76	Qual é o tipo de relação com a pessoa que deixou de fazer quimioprofilaxia fora do domicílio? 0 () amigo/amiga 1 () amiguinho da creche 2 () professora 3 () atendente da creche 4 () outros (especificar) _____ 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q76): _ _
77	A criança (caso) teve contato com caso de meningite no próprio domicílio em data anterior a sua internação? correspondente ____/____/____ 0 () Não 1 () Sim 99 () Ign	(Q77): _ _
78	Qual é a idade da pessoa que apresentou meningite e teve contato com a criança (caso) no próprio domicílio? [Até a idade de 36 meses, em meses, e a partir do terceiro ano de vida, anos completos] _____ meses _____ anos 88 () Não se aplica	(Q78): _ _ _
79	Qual é o grau de parentesco com o contato domiciliar que apresentou meningite? 0 () Mãe 1 () pai 2 () Irmão 3 () avó 4 () avô 5 () babá 6 () outros (especificar) _____ 88 () Não se aplica	(Q79): _ _
80	Se houve contato no domicílio, o caso recebeu quimioprofilaxia? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q80): _ _
81	Se houve contato no domicílio, o caso fez a quimioprofilaxia adequadamente? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q81): _ _
82	Algum contato no domicílio deixou de fazer quimioprofilaxia? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q82): _ _
83	Qual o grau de parentesco da pessoa que deixou de fazer quimioprofilaxia no domicílio? 0 () pai/mãe 1 () irmão/irmã 2 () babá/empregada 3 () familiar 4 () outro especificar____ 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q83): _ _

V. DADOS DA CRIANÇA		
84	A criança (caso) já esteve internada? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q84): _ _
85	Quantas vezes a criança (caso) esteve internada? ____	(Q85): _ _
86	Qual o motivo da primeira internação? _____	(Q86):
87	Qual o motivo da última internação? _____	(Q87):
88	A criança (caso) faz algum tratamento médico que necessite consultas freqüentes? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q88): _ _
89	A criança (caso) tem alguma doença? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q89): _ _
90	Em caso afirmativo, qual doença? _____	(Q90):
91	A criança (caso) já teve pneumonia? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q91): _ _
92	Em caso afirmativo, quantas vezes? ____	(Q92): _ _
93	A criança (caso) tem bronquite? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q93): _ _
94	A criança (caso) tem asma? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q94): _ _
95	A criança (caso) tem rinite alérgica? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q95): _ _
96	A criança (caso) tem resfriados freqüentes? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q96): _ _
97	A criança (caso) tem infecções de ouvido repetidas? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q97): _ _
98	A criança (caso) tem ou teve tuberculose? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q98): _ _
99	A criança (caso) tem HIV/ AIDS? 0 () Não 1 () Sim 99 () Ignorado	(Q99): _ _

116	Hepatite b - 3ª. Dose ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q116): _ _ _ _ _ _ _ _ _
117	Contra poliomielite – 3ª. dose ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q117): _ _ _ _ _ _ _ _ _
118	DTP+ Hib (Tetraivalente) - 3ª. Dose ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q118): _ _ _ _ _ _ _ _ _
119	Pneumo 10 – 3ª. Dose ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q119): _ _ _ _ _ _ _ _ _
120	Contra poliomielite – 1º. reforço ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q120): _ _ _ _ _ _ _ _ _
121	DTP – 1º. reforço ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q121): _ _ _ _ _ _ _ _ _
122	Pneumo 10 – 1º. Reforço ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q122): _ _ _ _ _ _ _ _ _
123	Meningo C – 1º. Reforço ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q123): _ _ _ _ _ _ _ _ _
124	Meningo C – dose única ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q124): _ _ _ _ _ _ _ _ _
125	Sarampo/ Rubéola e Caxumba – 1ª. dose ____/____/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q125): _ _ _ _ _ _ _ _ _
126	A criança (caso) foi vacinado com a vacina contra meningite? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q126): _ _
127	Se a criança (caso) <u>não</u> foi vacinada, qual o motivo? 0 () Perda da data 1 () Estava doente no momento da vacinação e a mãe não levou o paciente 2 () Estava doente e o profissional de saúde contra-indicou a vacinação 3 () Estava com febre 4 () Houve falta da vacina 5 () Não havia profissional na sala de vacinação 6 () Sala de vacinação fechada/ reforma 7 () Opção familiar 8 () Sem informação sobre a vacina 9 () Outro, especifique _____ 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q127): _ _
128	Se a criança (caso) <u>foi vacinada</u>, a vacinação com a vacina meningo C <u>foi oportuna</u> (foi na idade correta)? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q128): _ _

129	Se a criança (caso) não foi vacinada oportunamente, qual o motivo? 0 () Perda da data 1 () Estava doente no momento da vacinação e a mãe não levou o paciente 2 () Estava doente e o profissional de saúde contra-indicou a vacinação 3 () Estava com febre 4 () Houve falta da vacina 5 () Não havia profissional na sala de vacinação 6 () Sala de vacinação fechada/ reforma 7 () Opção familiar 8 () Sem informação sobre a vacina 9 () Outro, especifique _____ 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q129):
VII. DADOS DA DOENÇA ATUAL		
130	No. do SINAN _____	(Q130):
131	Data de início dos sintomas 88/88/8888 não se aplica 99/99/9999 ignorado _ _ / _ _ / _ _ _ _ (dd / mm/ aaaa)	(Q131):
132	Data do diagnóstico 88/88/8888 não se aplica 99/99/9999 ignorado _ _ / _ _ / _ _ _ _ (dd / mm/ aaaa)	(Q132):
133	Data da internação 88/88/8888 não se aplica 99/99/9999 ign _ _ / _ _ / _ _ _ _ (dd / mm/ aaaa)	(Q133):
134	Data da alta 88/88/8888 não se aplica 99/99/9999 ignorado _ _ / _ _ / _ _ _ _ (dd / mm/ aaaa)	(Q134):
135	Data do óbito 88/88/8888 não se aplica 99/99/9999 ignorado _ _ / _ _ / _ _ _ _ (dd / mm/ aaaa)	(Q135):
136	O caso teve cefaléia? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q136):
137	O caso teve febre? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q137):
138	O caso teve vômitos? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q138):
139	O caso teve convulsões? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q139):

140	O caso teve abaulamento de fontanela? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q140): _ _
141	O caso teve petéquias /sufusões hemorrágicas? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q141): _ _
142	O caso teve outros sintomas? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q142): _ _
143	Se sim, qual o outro sintoma? _____	(Q143):
144	O caso foi internado? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q144): _ _
145	Se sim, qual o município? 0 () São Paulo 1 () Grande São Paulo 2 () Interior de São Paulo 3 () Outro 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q145): _ _
146	CNES do Hospital _____	(Q146): _ _ _ _ _ _ _ _ _
147	Nome do hospital	(Q147):
148	SUVIS do Hospital (Vide tabela de códigos SUVIS)	(Q148): _ _
149	Houve punção lombar? 0 () Não 1 () Sim 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q149): _ _
150	Se sim, data da punção __/__/____ (dd / mm/ aaaa)	(Q150): _ _ _ _ _ _ _ _
151	Aspecto do líquido 0 () Límpido 1 () Purulento 2 () Hemorrágico 3 () Turvo 4 () Xantocrômico 5 () Outro 77 () Não realizado 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q151): _ _
VIII. RESULTADOS LABORATORIAIS		
152	Número de células no líquido 77777= Não Realizado 88888 = Não se aplica 99999= Ignorado _____	(Q152): _ _ _ _ _ _ _
153	Número de hemácias no líquido 77777= Não Realizado 88888 = Não se aplica 99999= Ignorado _____	(Q153): _ _ _ _ _ _ _
154	Percentual de neutrófilos no líquido 777=Não Realizado 888=Não se aplica 999=Ignorado _____ %	(Q154): _ _ _

155	Percentual de linfócitos no líquido 777= Não Realizado 888 = Não se aplica 999= Ignorado ____ %	(Q155): _ _ _
156	Percentual de monócitos no líquido 777= Não Realizado 888 = Não se aplica 999= Ignorado ____ %	(Q156): _ _ _
157	Proteínas no líquido 7777= Não Realizado 8888 = Não se aplica 9999= Ignorado ____ mg	(Q157): _ _ _ _
158	Glicose no líquido 7777 = Não Realizado 8888 = Não se aplica 9999= Ignorado ____ mg	(Q158): _ _ _ _
159	Cloretos no líquido 7777= Não Realizado 8888 = Não se aplica 9999= Ignorado ____ mg	(Q159): _ _ _
160	Cultura de líquido, qual foi o resultado? 0 () Negativa 1 () Positiva 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q160): _ _
161	Se a cultura foi positiva no líquido, qual foi o resultado? 0 () Meningococo C 1 () Meningo B 2 () Meningo W-135 3 () Meningo Y 4 () Meningo A 5 () Outro sorogrupo____ 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q161): _ _
162	Houve identificação de fenótipo no LCR, qual?	(Q162):
163	Houve identificação de genótipo no LCR, qual?	(Q163):
164	Cultura de sangue, qual foi o resultado? 0 () Negativa 1 () Positiva 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q164): _ _
165	Se a cultura foi positiva de sangue, qual foi o resultado? 0 () Meningococo C 1 () Meningo B 2 () Meningo W-135 3 () Meningo Y 4 () Meningo A 5 () Outro sorogrupo____ 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q165): _ _
166	Houve identificação de fenótipo no sangue, qual?	(Q166):
167	Houve identificação de genótipo no sangue, qual?	(Q167):
168	Bacterioscopia de líquido, qual o foi resultado? 0 () Negativa 1 () Positiva 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q168): _ _

169	Se a bacterioscopia no líquido foi positiva, qual o resultado? 0 () Outro 1 () <i>Diplococo gram negativo</i> 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q169): _ _
170	Bacterioscopia no sangue, qual foi o resultado? 0 () Negativa 1 () Positiva 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q170): _ _
171	Se a bacterioscopia no sangue foi positiva, qual foi o resultado? 0 () Outro 1 () <i>Diplococo gram negativo</i> 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q171): _ _
172	Aglutinação do látex no líquido, qual foi o resultado? 0 () Negativa 1 () Positiva 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q172): _ _
173	Se a aglutinação do látex no líquido foi positiva, qual o resultado? 0 () Outro 1 () Meningo C 2 () Meningo A/C 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q173): _ _
174	Aglutinação do látex no sangue, qual foi o resultado? 0 () Negativa 1 () Positiva 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q174): _ _
175	Se a aglutinação do látex no sangue foi positiva, qual foi o resultado? 0 () Outro 1 () Meningo C 2 () Meningo A/C 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q175): _ _
176	Reação em Cadeia de Polimerase no líquido, qual foi o resultado? 0 () Negativa 1 () Positiva 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q176): _ _
177	Se a PCR no líquido foi positiva, qual foi o genótipo? 0 () <i>N. meningitidis</i> não tipável 1 () <i>N. meningitidis</i> C 2 () Outro 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q177): _ _
178	Reação em Cadeia de Polimerase no sangue, qual foi o resultado? 0 () Negativa 1 () Positiva 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q178): _ _
179	Se a PCR no sangue foi positiva, qual foi o genótipo? 0 () <i>N. meningitidis</i> não tipável 1 () <i>N. meningitidis</i> C 2 () Outro 77 () Não realizada 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q179): _ _

180	Reação em Cadeia de Polimerase em fragmento de tecido, qual foi o resultado? 0 () <i>Negativa</i> 1 () <i>Positiva</i> 77 () <i>Não realizada</i> 88 () <i>Não se aplica</i> 99 () <i>Ignorado</i>	(Q180): _ _
181	Se a PCR no fragmento de tecido foi positiva, qual foi o genogruppo? 0 () <i>N. meningitidis não tipavel</i> 1 () <i>N. meningitidis C</i> 2 () <i>Outro</i> 77 () <i>Não realizada</i> 88 () <i>Não se aplica</i> 99 () <i>Ignorado</i>	(Q181): _ _
IX. CLASSIFICAÇÃO DO CASO (exclusivo para o Coordenador preencher)		
182	Classificação do caso: 0 () <i>Provável</i> 1 () <i>Confirmado</i> 99 () <i>Ignorado</i>	(Q182): _ _
183	Se confirmado ou provável, especifique a forma clínica: 1 () <i>Meningococcemia</i> 2 () <i>Meningite meningocócica</i> 3 () <i>Meningococcemia e Meningite meningocócica</i>	(Q183): _ _
184	Critério de confirmação do caso 0 () <i>Cultura</i> 1 () <i>PCR</i> 2 () <i>Cultura e PCR</i> 88 () <i>Não se aplica</i> 99 () <i>Ignorado</i>	(Q184): _ _
X. EVOLUÇÃO DO CASO		
185	Qual foi a evolução do caso? 0 () <i>Cura</i> 1 () <i>Óbito por meningite</i> 2 () <i>Óbito por outra causa</i> 99 () <i>Ignorado</i>	(Q185): _ _
186	Data da evolução _ _ / _ _ / _ _ _ _ (dd / mm / aaaa)	(Q186): _ _ _ _ _ _ _ _
187	Se cura, o paciente ficou com sequela? 0 () <i>Não</i> 1 () <i>Sim</i> 88 () <i>Não se aplica</i> 99 () <i>Ignorado</i>	(Q187): _ _
188	Se houve sequela, especificar: _____	(Q188):
Atenção esta parte destina-se apenas ao preenchimento do codificador ou coordenador da pesquisa		
XI. CONCLUSÃO (exclusivo para o Coordenador preencher)		
189	Houve falha vacinal? 0 () <i>Não</i> 1 () <i>Sim</i> 88 () <i>Não se aplica</i> 99 () <i>Ignorado</i>	(Q189): _ _

190	Esquema vacinal para meningococo C 0 () 1 dose em menor de 12 meses 1 () 2 doses em menor de 12 meses 2 () 1 dose em maior de 12 meses (única) 3 () 1 doses quando menor de 12 meses e 1 reforço após 12 meses 4 () 3 doses (2 doses quando menor de 12 meses e 1 reforço) 5 () Não vacinado 88 () Não se aplica 99 () Ignorado	(Q190): <div style="text-align: right;"> _ _ </div>
-----	--	---

9.6. APÊNDICE 2

Tabela 21. Taxas de incidência e mortalidade brutas* e padronizadas* segundo o ano. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.

Ano	Taxa de incidência*	Taxa de incidência padronizada*	Taxa de mortalidade*	Taxa de mortalidade padronizada*
1998	6,06	4,86	1,05	0,84
1999	5,23	4,27	0,96	0,79
2000	5,38	4,43	0,90	0,73
2001	3,66	3,07	0,62	0,52
2002	3,52	3,05	0,48	0,44
2003	3,53	3,13	0,75	0,68
2004	4,25	3,78	0,77	0,69
2005	3,99	3,63	0,65	0,59
2006	4,14	3,85	0,72	0,68
2007	4,35	4,12	0,93	0,89
2008	4,74	4,59	0,90	0,88
2009	4,19	4,12	0,82	0,81
2010	4,58	4,58	0,91	0,91
2011	4,37	4,36	0,72	0,72
2012	3,75	3,77	0,70	0,71

Fontes: SINAN W (1998-2006) e SINAN Net (2007- 2012).

*Taxa por 100.000 habitantes-ano

9.7. APÊNDICE 3

Tabela 22. Letalidade (%) dos casos de doença meningocócica confirmados para o sorogrupo C segundo o ano. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.

Ano	Faixa etária (anos)						
	0 - 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20 a 29	30 a 39	40 e mais
1998	20,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0
1999	2,8	16,7	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0
2000	13,7	12,5	60,0	50,0	0,0	0,0	0,0
2001	11,1	10,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2002	4,3	0,0	0,0	0,0	12,5	20,0	33,3
2003	11,3	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	30,0
2004	8,9	5,6	7,1	33,3	12,5	16,7	14,3
2005	11,9	10,7	23,1	15,4	0,0	0,0	14,3
2006	9,7	5,9	7,7	22,2	0,0	10,0	7,1
2007	14,5	3,3	0,0	0,0	22,7	27,3	47,6
2008	12,5	15,6	8,3	28,6	21,7	36,4	20,0
2009	14,8	3,3	6,3	25,0	13,6	23,1	19,2
2010	13,2	14,7	8,7	4,3	19,0	33,3	25,9
2011	16,1	11,1	11,5	13,0	0,0	28,6	15,0
2012	7,4	5,7	28,6	26,1	24,1	15,0	25,0

Fontes: SINAN W (1998-2006) e SINAN Net (2007- 2012).

9.8. APÊNDICE 4

Tabela 23. Taxas de incidência * de doença meningocócica segundo o sorogrupo da *Neisseria meningitidis* identificado. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.

Ano	Taxa de incidência *				
	Sorogrupo C	Sorogrupo B	Sorogrupo W	Sorogrupo Y	Sorogrupo A
1998	0,45	1,25	0,02	0,00	0,00
1999	0,58	1,11	0,04	0,00	0,01
2000	0,77	1,00	0,12	0,00	0,01
2001	0,70	0,71	0,09	0,00	0,02
2002	0,83	0,79	0,05	0,00	0,01
2003	0,89	0,54	0,07	0,01	0,01
2004	1,25	0,62	0,13	0,00	0,01
2005	1,37	0,46	0,08	0,04	0,00
2006	1,32	0,24	0,15	0,02	0,01
2007	1,80	0,22	0,10	0,00	0,00
2008	2,12	0,25	0,32	0,05	0,00
2009	1,89	0,30	0,21	0,07	0,00
2010	2,05	0,26	0,19	0,04	0,00
2011	1,96	0,39	0,19	0,15	0,00
2012	1,81	0,41	0,09	0,16	0,00

Fontes: SINAN W (1998-2006) e SINAN Net (2007- 2012).

9.9. APÊNDICE 5

Tabela 24. Taxas de incidência* da DM pelo sorogrupo B segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.

Ano	Faixa etária (anos)													
	Menos de 5		5 a 9		10 a 14		15-19		20 a 29		30 a 39		40 e mais	
	N	Incidência*	N	Incidência*	N	Incidência*	N	Incidência*	N	Incidência*	N	Incidência*	N	Incidência*
1998	66	7,5	23	2,7	9	1,0	6	0,6	9	0,5	10	0,6	5	0,17
1999	65	7,4	21	2,5	7	0,8	6	0,6	6	0,3	3	0,2	7	0,23
2000	63	7,2	14	1,7	1	0,1	4	0,4	10	0,5	3	0,2	9	0,28
2001	47	5,4	6	0,7	6	0,7	2	0,2	3	0,2	2	0,1	9	0,28
2002	44	5,2	9	1,1	7	0,8	4	0,4	5	0,3	4	0,2	11	0,33
2003	41	4,9	3	0,4	3	0,3	3	0,3	2	0,1	1	0,1	5	0,15
2004	36	4,4	7	0,9	3	0,3	5	0,5	3	0,1	6	0,3	7	0,20
2005	29	3,6	9	1,1	2	0,2	1	0,1	4	0,2	1	0,1	4	0,11
2006	14	1,8	4	0,5	2	0,2	1	0,1	3	0,1	1	0,1	1	0,03
2007	11	1,4	4	0,5	1	0,1	0	0,0	4	0,2	2	0,1	2	0,05
2008	14	1,9	4	0,5	3	0,3	0	0,0	2	0,1	3	0,2	2	0,05
2009	22	3,0	0	0,0	3	0,3	1	0,1	3	0,1	1	0,1	4	0,10
2010	14	2,0	4	0,5	1	0,1	3	0,4	2	0,1	1	0,1	4	0,10
2011	22	3,0	10	1,3	1	0,1	3	0,4	2	0,1	2	0,1	4	0,10
2012	25	3,3	4	0,5	3	0,4	7	0,8	2	0,1	2	0,1	4	0,09

Fontes: SINAN W (1998-2006) e SINAN Net (2007- 2012).

Nota: * Taxa por 100.000 habitantes-ano

9.10. APÊNDICE 6

Tabela 25. Taxas de mortalidade * da DM pelo sorogrupo B segundo a faixa etária. Município de São Paulo (SP), 1998 a 2012.

Ano	Faixa etária (anos)													
	Menos de 5		5 a 9		10 a 14		15-19		20 a 29		30 a 39		40 e mais	
	N	Mortalidade*	N	Mortalidade*	N	Mortalidade*	N	Mortalidade*	N	Mortalidade*	N	Mortalidade*	N	Mortalidade*
1998	6	0,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
1999	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0
2000	7	0,8	1	0,1	3	0,3	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2001	5	0,6	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2002	2	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,1	2	0,1
2003	6	0,7	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,1
2004	7	0,9	1	0,1	1	0,1	1	0,1	1	0,0	1	0,1	1	0,0
2005	8	1,0	3	0,4	3	0,3	2	0,2	0	0,0	0	0,0	2	0,1
2006	7	0,9	1	0,1	1	0,1	2	0,2	0	0,0	1	0,1	1	0,0
2007	11	1,4	1	0,1	0	0,0	0	0,0	5	0,2	3	0,2	10	0,3
2008	12	1,6	5	0,6	2	0,2	4	0,5	5	0,2	4	0,2	7	0,2
2009	13	1,8	1	0,1	1	0,1	4	0,5	3	0,1	3	0,2	5	0,1
2010	12	1,7	5	0,7	2	0,2	1	0,1	4	0,2	4	0,2	7	0,2
2011	10	1,4	4	0,5	3	0,4	3	0,4	0	0,0	4	0,2	6	0,1
2012	2	0,3	2	0,3	8	1,0	6	0,7	7	0,4	3	0,2	11	0,3

Fontes: SINAN W (1998-2006) e SINAN Net (2007- 2012).

Nota: * Taxa por 100.000 habitantes-ano

10. CURRICULUM LATTES

Monica Tilli Reis Pessoa Conde

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9387413477793952>

Última atualização do currículo em 15/03/2014

Possui graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Taubaté (1985) e Mestrado em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (2007). Têm Residência em Pediatria (Hospital Menino Jesus-PMSP) e Neonatologia (Hospital Maternidade de Vila Nova Cachoeirinha). Atualmente é Subgerente das Doenças Agudas Transmissíveis/ - Secretaria da Saúde do Município de São Paulo. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Medicina, atuando principalmente nos seguintes temas: doenças de transmissão respiratória, veiculadas por água e alimentos, poliomielite, síndrome pós-poliomielite, imunização e epidemiologia. **(Texto informado pelo autor)**

Eliseu Alves Waldman

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8924923035849703>

Última atualização do currículo em 13/03/2014

possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1972), residência médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (1973-1976); curso de especialização em Medicina Tropical em 1974; curso de especialização em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (1975); Especialização em Administração Pública pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP (1978-1980); Curso de Especialização em Vigilância Epidemiológica (1982); mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (1982); doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1991) e pós-doutorado no Departamento de Epidemiologia da School of Public Health of the Johns Hopkins University, Baltimore, EUA, como bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2001). É professor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, atuando na graduação e pós-graduação. Participa do corpo editorial de revistas científicas cujo escopo abrange os campos da Saúde Pública, Epidemiologia e Direito Sanitário. Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com foco em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia, vigilância e controle de doenças transmissíveis. **(Texto informado pelo autor)**