



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE UnB CEILÂNDIA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM
SAÚDE**

INDIANARA MARIA GRANDO

**IMPACTO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE NA
MENINGITE PNEUMOCÓCICA EM CRIANÇAS ATÉ 2 ANOS DE IDADE NO
BRASIL**

Brasília, 2013.

INDIANARA MARIA GRANDO

**IMPACTO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE NA
MENINGITE PNEUMOCÓCICA EM CRIANÇAS ATÉ 2 ANOS DE IDADE NO
BRASIL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde
da Universidade de Brasília para obtenção do Grau
de Mestre em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Diana Lucia Moura Pinho

Área de Concentração: Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde

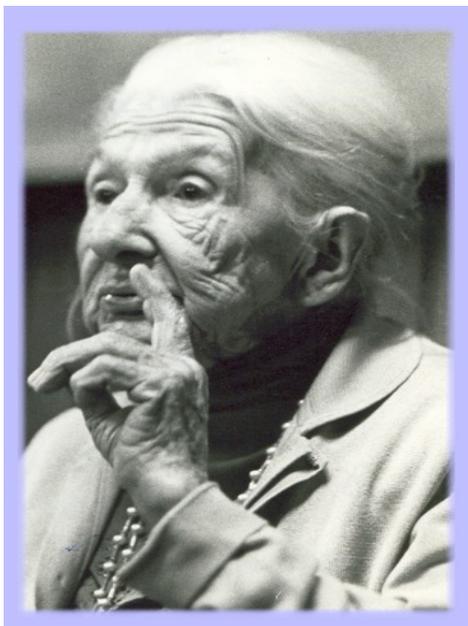
Linha de Pesquisa: Saúde, Educação, Ambiente e Trabalho

Brasília, 2013.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada fonte.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília. Acervo 1012433.

<p>Grando, Indianara Maria. G754i Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10 valente na meningite pneumocócica em crianças até 2 anos de idade no Brasil / Indianara Maria Grando. - - 2013. xi i , 59 f . : i l . ; 30 cm.</p> <p>Disser tação (mestrado) - Universidade de Brasília, Faculdade UnB Ceilândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, 2013. Inclui bibliografia. Orientação: Diana Lucia Moura Pinho</p> <p>1. Meningite bacteriana. 2. Vacinas. 3. Crianças – Doenças. 4. Mortal idade infantil. 5. Vigilância epidemiológica. I . Pinho, Diana Lúcia Moura. II . Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU</p> <p>616.832.9</p>
--



Não Sei

*“Não sei... se a vida é curta ou longa demais pra nós,
Mas sei que nada do que vivemos tem sentido,
se não tocamos o coração das pessoas.*

Muitas vezes basta ser:

*Colo que acolhe,
Braço que envolve,
Palavra que conforta,
Silêncio que respeita,
Alegria que contagia,
Lágrima que corre,
Olhar que acaricia,
Desejo que sacia,
Amor que promove.*

*E isso não é coisa de outro mundo, é o que dá sentido à vida.
É o que faz com que ela não seja nem curta, nem longa demais,
mas que seja intensa, verdadeira, pura... Enquanto durar”.*

Cora Coralina

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM
SAÚDE**

**BANCA EXAMINADORA DA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluna: Indianara Maria Grando

Orientadora: Prof.^a Dra. Diana Lucia Moura Pinho

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Diana Lucia Moura Pinho - Presidente

Prof. Dr. Pedro Sadi Monteiro - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

Prof. Dr. Wildo Navegantes de Araújo - Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

Prof.^a Dra. Emília Vitória da Silva – Suplente - Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

Dedico este trabalho aos meus pais Antônio Frederico (in memoriam) e Anilza pelos ensinamentos e pelo exemplo de luta e perseverança. Ao Roges, meu amor, pela paciência e incentivos sempre, aos meus irmãos Sirlei, Liamara, Adarley e Célia e aos amigos pela torcida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por essa oportunidade e por ter me mantido erguida durante toda esta trajetória.

Aos amigos, familiares e colegas de trabalho que me apoiaram e entenderam as inúmeras ausências.

À Professora Doutora Diana Lucia Moura Pinho pelo exemplo de trabalho, pela paciência e carinho comigo.

Ao Ministério da Saúde, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis e à Unidade de Vigilância de Doenças Respiratórias pelo acesso a base de dados e incentivos.

Aos membros da banca examinadora que aceitaram participar e contribuir para as melhorias deste trabalho.

À Secretaria da Pós-Graduação pelo empenho nas atividades prestadas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/CAPES pela disponibilização da bolsa de estudo.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram com a elaboração desta dissertação.

RESUMO

As doenças causadas por *Streptococcus pneumoniae*, incluindo pneumonia, meningite e sepse, são importantes contribuintes para a mortalidade infantil. O desenvolvimento de vacinas eficazes contra a doença pneumocócica demonstra a sua importância como a principal causa de mortes infantis evitáveis por vacina. Entre a doença pneumocócica, meningite é a síndrome clínica com as maiores taxas de letalidade e mortalidade, especialmente entre crianças. Entre as etiologias da meningite bacteriana, a doença pneumocócica tem a maior taxa de seqüela grave e morte. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) sobre as taxas de morbidade e mortalidade devido à meningite pneumocócica entre crianças brasileiras com idade ≤ 2 anos de 2007-2012. Trata-se de um estudo exploratório descritivo dos casos confirmados de meningite pneumocócica notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Para a análise estatística, foram definidos os períodos pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinal (2011-2012), com exceção de 2010 como o ano da introdução da vacina. Para avaliar o impacto da PCV10, foram comparadas as taxas de incidência e mortalidade durante os períodos pré e pós - PCV10. Foram identificados 1.580 casos de meningite pneumocócica e 430 óbitos em crianças ≤ 2 anos, durante o período de estudo. A incidência de meningite pneumocócica diminuiu 46% ($p < 0,05$) de 3,41 por 100.000 durante o período pré-vacina para 1,84 por 100.000 após a vacinação, enquanto que as taxas de mortalidade declinaram 60% ($p < 0,05$) de 1,17 par 0,40/100.000 crianças ≤ 2 anos. As maiores reduções foram observadas entre as crianças de 6 a 11 meses idade, com uma redução de 76 % na incidência e de 84 % na mortalidade em 2012, apesar de 33% da média de letalidade entre os casos notificados em todo o período. Esta análise identificou os grupos etários com as mais altas taxas de notificação de meningite pneumocócica e compara a incidência relativa e taxas de mortalidade antes e após a introdução da vacina, fornecendo evidências preliminares de impacto da PCV10 sobre a síndrome de meningite pneumocócica dentro de dois anos da sua utilização para a vacinação de rotina na infância.

Palavras-chave: Meningite Pneumocócica; Vacina Pneumocócica Conjugada; Morbimortalidade Infantil; Vigilância Epidemiológica

ABSTRACT

Diseases caused by *Streptococcus pneumoniae*, including pneumonia, meningitis and sepsis, are important contributors to child mortality. The development of efficacious vaccines against pneumococcal disease have demonstrated its importance as the leading vaccine-preventable cause of infant mortality. Among pneumococcal disease, meningitis is the clinical syndrome with the highest case-fatality and mortality rates, especially in children. Among etiologies of bacterial meningitis, pneumococcal disease has the highest rate of severe sequella and fatality. The objective of this study was to assess the impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccines (PCV10) on the rates of morbidity and mortality due to pneumococcal meningitis among Brazilian children aged ≤ 2 years from 2007 to 2012. We conducted an exploratory descriptive analysis of the confirmed cases of pneumococcal meningitis reported to the Information System for Notifiable Diseases (SINAN). For statistical analysis, we defined pre-vaccine (2007-2009) and post-vaccine (2011-2012) periods, excluding 2010 as the year of vaccine introduction. To assess the impact of PCV10, we compared incidence and mortality rates during pre- and post-PCV10 periods. We identified 1580 cases of pneumococcal meningitis and 430 deaths of children ≤ 2 years during the study period. Incidence of pneumococcal meningitis decreased 46% ($p < 0.05$) from 3.41 per 100,000 during the pre-vaccine period to 1.84 per 100,000 after vaccination, while mortality rates declined 60% ($p < 0.05$) from 1.17 to 0.40 per 100,000 children ≤ 2 years. The greatest reductions were observed in children from 6 to 11 month old, with a 76% reduction in incidence and 84% in mortality in 2012, despite average case-fatality rate (33%) of the reported cases throughout the period. This analysis identified the age band with highest pneumococcal meningitis notification rates and compares incidence and mortality rates before and after vaccine introduction, providing preliminary evidence of PCV10 impact on the syndrome of pneumococcal meningitis within two years of its use for routine childhood immunization.

Keywords: Pneumococcal Meningitis; Pneumococcal Conjugate Vaccine; Morbidity Child; Surveillance

SUMÁRIO

1. Introdução	01
2. Objetivos	
2.1. Objetivo Geral	03
2.2. Objetivos Específicos	03
3. Referencial Teórico	04
4. Método	17
5. Resultados e Discussão	
5.1. Artigo	20
6. Considerações Finais	40
Referências	42
Anexos	66

TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Tabela 1. Características dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré (2007-2009) e pós-vacinação (2001/2012), Brasil, 2007 a 2012.

Tabela 2. Características na incidência e mortalidade dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré (2007-2009) e pós-vacinação (2001/2012), Brasil, 2007 a 2012.

Figura 1. Taxas de incidência, mortalidade e letalidade por meningite pneumocócica no Brasil, 2007 a 2012.

Figura 2. Distribuição dos casos de meningite pneumocócica segundo o mês de início dos sintomas. Brasil, 2007 a 2012.

Figura 3. Distribuição da taxa de incidência por faixa etária no período pré e pós-vacinal. Brasil 2007 a 2012.

Anexo 1.

Tabela 2.1. Perfil epidemiológico da incidência dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré (2007-2009) e pós-vacinação (2011/2012). Brasil, 2007 a 2012.

Tabela 2.2. Perfil epidemiológico da mortalidade dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré (2007-2009) e pós-vacinação (2011/2012). Brasil, 2007 a 2012.

Anexo 2. Figura 2. Distribuição dos casos de meningite pneumocócica por Região e País segundo o mês de início dos sintomas.

Anexo 3. Parecer do Comitê de Ética

Anexo 4. Confirmação do envio do artigo

Anexo 5. Normas de publicação do periódico

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- CRIE – Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
- DPI – Doença Pneumocócica Invasiva
- DPI-VT – Doença Pneumocócica Invasiva Sorotipo Vacinal
- DPI-NT - Doença Pneumocócica Invasiva Sorotipo Não Vacinal
- EUA – Estados Unidos da América
- HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
- ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
- LCR – Líquido cefalorraquidiano
- MP – Meningite Pneumocócica
- MB – Meningite Bacteriana
- MDR – Multidrug resistant
- NP – Portador nasofaringe
- NTHi – *Haemophilus influenzae* não tipável
- PNI – Programa Nacional de Imunização
- PCV7 – Vacina Pneumocócica Conjugada 7 valente
- PCV7 - VT – Sorotipo Vacina Pneumocócica Conjugada 7 valente
- PCV7-NT – Sorotipo Não Vacina Pneumocócica Conjugada 7 valente
- PCV9 – Vacina Pneumocócica Conjugada 9 valente
- PCV10 – Vacina Pneumocócica Conjugada 10 valente
- PPV23 – Vacina Polissacarídica 23
- PCVs – Vacinas Pneumocócicas Conjugadas
- OMA – Otite Média Aguda
- OMS/ WHO – Organização Mundial da Saúde/ World Health Organization

SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SINASC – Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SPNP – *Streptococcus pneumoniae* não susceptível a penicilina

ST – Sorotipo

ST-VT – Sorotipo vacinal

ST-NT – Sorotipo não vacinal

1. INTRODUÇÃO

A doença pneumocócica (DP) é a principal causa de mortes evitáveis por meio de vacinação¹. O *S. pneumoniae* é uma das principais causas de pneumonia bacteriana, sepse e meningite em crianças em todo o mundo, representando aproximadamente 800.000 mortes a cada ano entre as crianças < de 5 anos de idade^{2,3,4}. No Brasil, estudo de Berezin et al.⁵, confirma a predominância de casos nos menores de 1 ano e lactentes. Neste contexto, a meningite pneumocócica é motivo de preocupação, considerando-se sua magnitude expressa pela alta taxa de letalidade e morbidade, principalmente em crianças; é o agente etiológico mais frequentemente associado a sequelas graves e morte na infância⁶.

A disponibilidade de vacinas para o controle da doença pneumocócica invasiva (DPI) data de 1983 com a vacina polissacarídica 23-valente (PPV23). Atualmente, o desempenho global das vacinas pneumocócicas conjugadas (PCVs) contra a DPI tem sido forte, como foi demonstrado em recente estudo de Lucero et al.⁷ que descreve a eficácia vacinal contra a doença pneumocócica invasiva pelos sorotipos vacinais (DPI-VT) como sendo de 80% entre os estudos em nível mundial.

Estudos realizados na Austrália, Europa e América do Norte relatam impacto da vacina pneumocócica conjugada 7-valente (PCV7) na DPI geral, com uma redução que variou de 17% na Espanha⁸ a 80,2% nos Estados Unidos da América (EUA)⁹, com uma redução média de 45%¹⁰. A redução da DPI-VT em todas as idades variou de 1,4% na Holanda¹¹ a 93,5% nos EUA¹², com redução média de 65,5%¹⁰.

Segundo dados do SINAN, no Brasil, a incidência média anual de meningite pneumocócica (MP) no período de 2001 a 2010, em crianças menores de cinco anos e menores de um ano, foi de 1,09 e 8,62 casos/100.000 habitantes, e a letalidade média no mesmo período para estes grupos foram de 33,64% e 31,34%, respectivamente.

A vacinação com a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) foi introduzida no Brasil em 2010, sendo recomendadas três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade com um reforço aos 12 meses¹³. A introdução dessa vacina trouxe perspectivas para o controle da DP, bem como mudanças em seu cenário epidemiológico, destacando o Brasil como o país precursor

na implantação deste imunobiológico no Serviço Público de Saúde. Decorridos dois anos da implantação desta nova tecnologia, e diante da importância desta intervenção, o estudo do impacto da vacina é de grande relevância para a comunidade científica.

Em recente estudo da avaliação da PCV10 no impacto nas taxas de hospitalizações por doenças respiratórias e pneumonia, realizado no Brasil, identificou-se redução efetiva da doença entre crianças, após a introdução da vacina¹⁴.

Desse modo, o presente trabalho se propõe a analisar o impacto da vacina PCV10 nos casos de meningite pneumocócica em crianças menores ou igual a 2 anos, no Brasil, comparando a incidência, mortalidade e letalidade nos períodos anterior à introdução da PCV10 (2007-2009) e posterior (2011 e 2012), visando compreender e contribuir para produção de conhecimento do cenário em questão, disponibilizando-se subsídios para ações de vigilância epidemiológica e conseqüente fortalecimento das políticas públicas de saúde.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Analisar o impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente nos casos de meningite pneumocócica em crianças ≤ 2 anos de idade no Brasil, entre o período de 2007 a 2012.

2.2. Específicos

- Identificar no Sinan os casos notificados de MP no período de estudo;
- Descrever o perfil das crianças ≤ 2 anos de idade com Meningite Pneumocócica segundo tempo, lugar e pessoa;
- Descrever e comparar os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade antes e após a introdução da vacina.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

O significado de impacto focaliza-se na avaliação, onde são entendidos como “efeitos”, possuindo um caráter relacional com a intervenção, podendo acontecer “durante”, “ao final” da intervenção ou “posteriormente”¹⁵.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a avaliação de impacto à saúde é uma metodologia que engloba a identificação, predição e avaliação das mudanças esperadas nos riscos na saúde podendo ser negativa ou positiva, individual ou coletiva, possibilitada por uma política, um programa, um plano ou projetos de desenvolvimento em uma população definida. A avaliação do impacto de novas tecnologias curativas ou preventivas na saúde tem como principal objetivo contribuir para o processo de tomada de decisões relativas às políticas públicas¹⁶.

O surgimento de vacinas na saúde pública estabelece um avanço importante da ciência, no que se refere a políticas para a prevenção de doenças imunopreveníveis. No Brasil, como em outros países em desenvolvimento, medidas de intervenção como estas assumem um importante papel no controle da morbidade e mortalidade, impactando em vários segmentos direta e indiretamente e determinando sua eficácia e eficiência diante do agravo¹⁶.

A melhor forma de prevenção ocorre por meio da vacinação, pois o organismo responde imunologicamente em dois níveis quando em contato com algum corpo estranho, conhecido como antígeno. O primeiro é denominado inato, precoce e/ou natural, com o qual nascemos, e o outro é o adquirido, tardio, também conhecido como adaptativo com várias características de resposta imune, tendo a *especificidade* como de maior destaque associada a uma particularidade fundamental, a *memória*¹⁷. As duas constituem o maior sucesso da Imunologia, a *vacinação*, que explora a especificidade e a memória imunológica para obter proteção eficiente tendo como principal objetivo induzir em longo prazo a imunidade protetora contra determinados agentes patogênicos^{17,18}.

3.1. Agente etiológico

O agente etiológico da doença pneumocócica e meningite pneumocócica é o *Streptococcus pneumoniae*, caracterizado morfológicamente como um diplococo gram positivo conhecido

como pneumococo. Esse micro-organismo foi descrito pela primeira vez em 1881 por Louis Pasteur e por George Sternberg, isolado da saliva humana^{19,20}. Caracteriza-se por apresentar uma cápsula polissacarídica que o protege do sistema imunitário humano²¹. Essas cápsulas são altamente imunogênicas, componente chave de virulência e o principal alvo das vacinas pneumocócicas²². Com base na composição desta cápsula, o *S. pneumoniae* é classificado em 91 sorotipos diferentes^{23,24}, sua prevalência varia regionalmente e apenas alguns sorotipos causam aproximadamente 2/3 das doenças em nível mundial²¹. Sua utilidade na construção de vacinas é conhecida por mais de 50 anos²⁵, e foi Oswald Avery em 1931, que levou ao caminho de uma nova geração de vacinas de pneumococos conjugados que foram introduzidos para a imunização de crianças em 2000 nos Estados Unidos da América (EUA)²⁶. É de conhecimento que os sorotipos se diferem no potencial de colonização, no risco de DPI e na virulência^{27,28,29}, bem como na sua distribuição entre regiões geográficas^{30,31}, sendo esses muitas vezes os mais prevalentes em portadores, mas não necessariamente aqueles com maior potencial de invasão^{32,33}.

Os humanos são o maior reservatório do pneumococo, transportando-os assintomaticamente na nasofaringe³⁴, e atuando como vetores que transmitem a bactéria para indivíduos não infectados³⁵. As cepas pneumocócicas não são igualmente patogênicas, podendo fazer parte do nicho pneumocócico da nasofaringe, porém raramente resultam na doença²⁶. O pneumococo permanece na nasofaringe, de onde se dissemina, podendo ocasionar infecções do trato respiratório superior ou doenças invasivas³⁶. A transmissão é de pessoa a pessoa, através das vias respiratórias, havendo necessidade de contato próximo. O período de incubação é em geral, de 2 a 10 dias, em média de 3 a 4 dias, podendo haver alguma variação³⁷.

Os sinais e sintomas mais comuns da meningite são febre, cefaleia, náusea, vômito, rigidez de nuca, prostração e confusão mental, sinais de irritação meníngea, sendo que crianças até nove meses podem não apresentar esses sinais clássicos e sim choro persistente, irritabilidade, grito meníngeo, recusa alimentar, podendo ou não estar acompanhada de abaulamento de fontanela, convulsões e vômitos³⁷. A doença pneumocócica pode ser invasiva como sepse, meningite, pneumonia bacterêmica e não invasiva, com acometimento em nível apenas de mucosa, como sinusite, otite e pneumonia³⁸.

3.2. Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico é laboratorial, realizado por meio da pesquisa do *S. pneumoniae* no líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue, líquido pleural ou outros sítios estéreis. Os critérios laboratoriais específicos na meningite pneumocócica são a cultura considerada “padrão ouro” entre as técnicas de diagnóstico, a qual se torna positiva 12 a 24 horas após o início dos sintomas, mas pode ser falso negativo na vigência de tratamento prévio com antibióticos. A reação em cadeia pela polimerase em tempo real (PCR) também é utilizada, sendo uma técnica de diagnóstico sensível e específica, não sendo influenciada pelo uso prévio de antibióticos³⁹. Outra técnica laboratorial também utilizada para diagnóstico inclui aglutinação pelo látex (LCR e soro)³⁷.

3.3. Colonização, Fatores de Risco e Resistência Antimicrobiana

A colonização das vias respiratórias pelo *S. pneumoniae* antecede a ocorrência de doenças invasivas e não invasivas³⁶. Pode ocorrer por diversos ST simultaneamente e, na presença de alguns fatores, como idade menor de 2 anos, quantidade de irmãos e aglomerados, influencia o percentual de colonização dos portadores^{40,41}. A taxa de colonização se eleva até os dois anos, reduzindo-se expressivamente com o aumento da idade e nas idades mais avançadas, aumenta-se novamente^{42,43}. Portanto, trata-se de uma condição temporária de portador assintomático, podendo ser intermitente ou persistir de semanas a meses. Embora a colonização de alguns ST ocorra por períodos prolongados, a infecção invasiva é decorrente somente da aquisição recente de ST mais virulentos^{43,44,45}.

Os fatores de risco que intervêm na colonização e consequente doença pneumocócica invasiva incluem os extremos de idade (< 2 e ≥ 65 anos idade), pessoas com deficiência imunológica (anemia falciforme, HIV positivos, neoplasias hematológicas, esplenectomia ou asplenia, receptores de órgãos transplantados), os imunocompetentes que apresentam comorbidades (alcoolista, tabagista, ICC, infecção viral recente, diabetes mellitus, asma), a sazonalidade com predominância no inverno, os aglomerados (escolas, creches, domicílios com vários filhos, campos militares, prisões, hospitais e institucionalização), bem como as diferenças regionais e étnicas (indígenas do Alasca, do Ártico Canadense, índios americanos, aborígenes australianos, maoris na Nova Zelândia, negros nos EUA e beduínos de Israel), os quais foram

observados mundialmente²⁷. Associando-se ao risco potencial para a mortalidade destacam-se os países em desenvolvimento, possivelmente refletindo a falta de acesso a cuidados médicos, a pobreza, a desnutrição⁴⁶, bem como a incidência em crianças prematuras ou nascidas com baixo peso quando comparadas às crianças a termo⁴⁷.

Estudos sobre a taxa de colonização variam conforme a idade: em crianças de 3 meses a 3 anos, na Bélgica, a média foi de 21%⁴⁰; na Grécia, em crianças de 2 a 4 anos de idade, foi de 37%⁴⁸, e todas frequentavam creche. No Brasil, estudo realizado em creches no estado de São Paulo registrou uma taxa de colonização de 21% em crianças com idade média de 6 meses, independente do período de permanência⁴⁹; outro estudo observou que a taxa variou de 21,2% a 55% na faixa etária de 8 a 71 meses e na população geral foi de 19% a 43%⁵⁰; já em Goiânia, estudo em crianças menores de 5 anos de idade identificou 35,8% de média na colonização⁵¹ e outros estudos mostraram uma taxa de colonização de 40% em crianças menores de 2 anos de idade^{49,52,53,54}. Assim sendo, a presença de portadores é maior no primeiro ano de vida^{5,55}. Alguns estudos também comprovaram que, de acordo com a idade e a presença de doenças associadas, a prevalência de portador pode variar de 13,3% a 72%^{49,52,53,54}.

A resistência antimicrobiana é crescente principalmente nos países em desenvolvimento, possivelmente pela carga da doença e pelo uso indiscriminado de antibióticos. Por volta de 1970 foi documentada em algumas regiões como o Sul da África, Austrália e Espanha e, em seguida, disseminou-se para todo o mundo, contudo sua incidência varia acentuadamente em algumas regiões²⁴. No Brasil, segundo dados de vigilância do Sistema Regional de Vacinas (SIREVA), no período de 1994 a 2004, a taxa de resistência à penicilina aumentou de 10,2% para 27,9%⁵⁶.

Em estudo recente de base populacional, Andrade et al.⁵⁷ identificou que as cepas não susceptíveis à penicilina faziam parte dos sorotipos PCV7. Um dos fatores que contribuem para *S. pneumoniae drug-resistant* é a utilização de antibióticos, que promovem a disseminação de cepas resistentes através do fenômeno denominado pressão de seleção²⁴. Os registros de estudo relatando este fato são inúmeros, na Suécia⁵⁸ e Espanha, merecendo esta destaque dentre os países europeus devido a maior taxa de resistência do *S. pneumoniae* à penicilina⁵⁹.

O uso de antimicrobianos tem sido pouco criterioso e, muitas vezes, inadequado e abusivo, o que vem favorecendo o crescimento e a expansão da resistência bacteriana aos antibióticos. Quanto à prevenção, deve-se destacar o papel relevante desempenhado pelas vacinas no combate e prevenção das infecções e suas complicações⁶⁰.

3.2. Vacinas Pneumocócicas

As vacinas pneumocócicas são sorotipos específicos, alguns mais prevalentes em adultos e outros em crianças^{61,62}, sendo estes sorotipos que determinam a composição das vacinas existentes⁶³. A primeira vacina antipneumocócica polivalente foi introduzida em 1977 para uso comercial. Sua composição agregava 14 sorotipos polissacarídeos capsulares livres, mais prevalentes em alguns países da Europa e nos EUA. Em 1983, a vacina pneumocócica 23-valente (PPV23), constituída de polissacarídeos livres, foi disponibilizada sob o nome de Pneumovax 23 (Merck Sharp & Dohme, Estação Casa Branca, N. J., EUA) e Pneumo 23 (Sanofi Pasteur AS, Lyon, França). Sua composição inclui 23 sorotipos, a saber: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A,12F, 14, 15B, 17F, 18C,19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F. Estes representam, aproximadamente, 85-90% dos sorotipos causadores de doença invasiva nos EUA e 80% no Brasil^{64,65,66}.

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) foi criado em 1973 e regulamentado no ano de 1975 pela Lei nº 6.259/75 por meio do Decreto nº 78.231/76, representando um instrumento destinado à proteção da população brasileira contra doenças que podem ser evitadas com o uso de imunobiológicos, incluindo as vacinas. Atualmente, este programa preconiza a vacinação para a família e, além da imunização de crianças, oferece também a vacinação para adolescentes, adultos, idosos, povos indígenas e populações com necessidades especiais. Coordena e define normas e procedimentos técnicos e científicos articulados às secretarias de estado e estas com as secretarias municipais, mediante ações estratégicas sistemáticas de vacinação da população, com base na vigilância epidemiológica de doenças imunopreveníveis e inovações tecnológicas da área. Também tem o papel de adquirir, conservar e distribuir os imunobiológicos que integram os calendários de vacinação do PNI nas aproximadamente 34 mil salas de vacina em todo o país⁶⁷.

O PNI do Ministério da Saúde, em consonância com a Constituição da República Federativa do Brasil e a Lei Orgânica da Saúde, proporciona o acesso equânime aos imunobiológicos especiais aos grupos portadores de imunodeficiências congênitas ou adquiridas e seus comunicantes, usuários com história associada a evento adverso pós-vacinação e profilaxia pré e pós-exposição a determinados agravos. Estão disponibilizados nos 42 Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Crie) das 27 unidades federadas⁶⁷.

No Brasil, a vacina pneumocócica 23-valente foi incorporada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), no ano de 1992, na prevenção da doença pneumocócica para grupos com quadros clínicos específicos. Possui a vantagem de amplo espectro e a desvantagem de resposta imune de curta duração sem indução de memória imunológica, sendo indicada para crianças acima de 2 anos e adultos⁶⁸. Essa limitação para menores de 2 anos de idade é justificada pela baixa produção de anticorpos, queda rápida dos níveis séricos além do que já foi especificado acima^{49,69,70}. Além disso, não interfere no estado de portador assintomático como o faz a vacina conjugada e, portanto, não confere proteção indireta⁷¹. Por outro lado, as vacinas conjugadas promovem a redução da colonização da nasofaringe por sorotipos vacinais e a transmissão da doença por contactantes, impactando outras faixas etárias que não receberam a vacina (imunidade de rebanho)^{72,73}. No Brasil, sua cobertura é estimada em 80% dos sorotipos responsáveis pela doença invasiva⁶⁸.

A primeira vacina antipneumocócica conjugada foi licenciada nos EUA em 2000, denominada heptavalente (PNCRM197, PCV7-CRM, Prevenar 7® ou PCV7® - Wyeth Pharmaceuticals, Madison, N. J., EUA), composta pelos ST 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, conjugados individualmente à proteína diftérica CRM₁₉₇⁴⁹. A partir de 2001, a vacina pneumocócica conjugada heptavalente (PCV7) foi também incorporada pelo Ministério da Saúde para grupos em condições clínicas especiais e disponibilizada nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIES)⁶⁸, com resultados promissores para doença invasiva, pneumonia severa e otite média sorotipo específica em crianças menores 2 anos^{74,75}.

Estão disponíveis atualmente no mercado novas vacinas conjugadas, como a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10), desenvolvida pela (GlaxoSmithKline's/Synflorix), que inclui dois tipos de polissacarídeos capsulares conjugados, um diftérico (ST 19F), outro toxóide tetânico (ST 18C) e os outros ST (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F) conjugados com proteína DNTHi⁷⁶. Assim, é esperado que a PCV10

venha a fornecer alguma proteção contra a otite média aguda (OMA) causada pelo *Hemophilus influenzae* não tipável (NTHi), influenciando, portanto, no impacto e custo-efetividade da vacina⁷⁶. A PCV13 foi desenvolvida pela (Pfizer's/prevenar) tendo como alvo os mesmos ST de pneumococos da PCV10 adicionados de 3 ST (3, 6A e 19A) todos conjugados imunogênicos com o toxóide da difteria (CRM₁₉₇)⁷⁷.

No Brasil, SynflorixTM foi licenciada em 2009, quando o governo federal consolidou parceria com o objetivo de transferência de tecnologia, com a empresa inglesa Glaxo Smith Kline (GSK Bio), para a produção nacional e consequente sustentabilidade no processo de implantação da PCV10. Esta transferência de tecnologia ocorreu gradualmente, iniciando em 2010 com previsão de término em 2021. Atualmente, essa transferência refere-se ao envase do imunobiológico sob a responsabilidade do laboratório Biomanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz.

3.3. Impacto das vacinas pneumocócicas conjugadas

A eficácia da vacina pneumocócica conjugada 7-valente (PCV7) na doença pneumocócica geral foi descrita nos EUA, onde representava 90% ST; resultados semelhantes ocorreram na Austrália e no Canadá⁶². Na Escócia, a estimativa de cobertura foi de 76,5% nos casos de DPI em crianças menores de 5 anos de idade⁷⁸, e nos países em desenvolvimento, menor de 45%⁴³. Na Europa e África a cobertura foi de aproximadamente de 70-75%, e na Ásia de 50%⁶². Com relação à doença pneumocócica invasiva sorotipo vacinal (DPI-VT), os registros do Norte da Califórnia foram de 97,4%, sendo que 8,9% das crianças vacinadas consultaram menos e 7% tiveram menos episódios de otite⁷⁹. Na Inglaterra e País de Gales houve redução de 41% nos casos de DPI em crianças com idade de 5 anos e menos, com redução significativa nos casos sorotipos vacinais⁸⁰, sendo estas tendências também observadas na Escócia⁸¹. Na Alemanha foi observado um impacto de 20% na DPI em todas as idades⁸², nos EUA, 44,7%¹², na Inglaterra, 9,6%⁸³ com uma média de redução de 26,8%¹⁰. Porém, a Holanda e a Espanha registraram pequeno aumento de 6,0% e 3,2%, respectivamente^{11,84}.

Relacionado aos grupos de risco, Flannery et al.⁸⁵ registrou uma queda de 49% nos casos de DPI em crianças menores de 5 anos de idade da etnia negra. Em crianças nativas americanas das tribos Apache e Navajo, a proteção da PCV7 foi de 76,8%⁸⁶ e, no Alasca a efetividade foi

excelente, com maior impacto nas crianças vacinadas, mas também em adultos não vacinados⁸⁷. O impacto na DPI geral em crianças elegíveis de vacinação foi registrado na Austrália, Europa e América do Norte, sendo que as reduções variaram de 17% na Espanha⁸ a 80,2% nos EUA⁹, uma média de 45%¹⁰.

Em estudo realizado por Whitney CG, et al.⁸⁸, nos EUA entre 1998 e 2002, a maior redução de DPI foi observada em crianças menores de 2 anos, de 69%, e a proteção sorotipo vacinal, de 78%⁸⁸; porém em algumas províncias do Canadá, a redução foi de 85%⁸⁹. A redução da DPI nas crianças nos EUA foi associada à queda de 35% e 18% na incidência da doença na população de 20 a 35 anos e ≥ 65 anos de idade, respectivamente⁸⁸. E, no Canadá, na faixa etária ≥ 65 anos, a redução foi de 63%, possivelmente pela imunidade coletiva⁸⁹.

Segundo Pilishvili T. et al.¹², após sete anos de utilização da PCV7 nos EUA, é inegável a redução de 45% na incidência de DPI em todas as idades e nos menores de 5 anos 76%, comparados com período inicial da vacinação, achados que confirmam com estudos que registraram redução da meningite⁹⁰, da pneumonia não invasiva⁹¹, da otite média^{92,93} e da infecção pneumocócica resistente a antibiótico⁹⁴. Neste mesmo estudo, Pilishvili T. et al.¹², registraram reduções de 90,8% na faixa etária de 18-49 anos e 87% a 90% nos ≥ 50 anos de idade; na Austrália Ocidental, a redução foi de 7,1% na idade de 30-49 anos⁹⁵. Entretanto, todos os estudos registraram impacto em adultos ≥ 65 anos, que variou de 92% nos EUA¹², 1,1% na Holanda, que também registrou um de aumento de 9,9% na faixa etária de 50-64 anos¹¹.

O impacto da vacina em outras faixas etárias tem registros de que na Espanha, no Alasca e nos EUA ocorreu uma redução de 40% nos casos de DPI-VT, na faixa etária de 5-17 anos^{96,97} e, na Austrália Ocidental, de 78,3% em crianças de 5-14 anos de idade⁹⁵. Em nativos do Alasca, no período precoce da introdução da PCV7, houve aumento de 150% na DPI em crianças de 5-17 anos⁸⁷, e mais tarde ocorreu uma redução de 40%⁹⁷.

Segundo Muñoz-Almagro et al.⁹⁸, maiores taxas de reduções de DPI geral foram descritas pela América do Norte, Noruega e Austrália, iguais a 58%, e as menores, na Espanha.

A incidência de meningite e pneumonia invasiva, causadas por sorotipos não PCV7 (PCV7-NT), aumentou significativamente, possivelmente relacionada a alterações na circulação de

ST e na sua habilidade em ocasionar síndromes clínicas diferentes^{32,99,100,101,102,103}. Em adultos observou-se que a redução de sorotipos PCV7 (PCV7-VT) foi compensada pelos PCV7-NT¹².

Estudo em Israel registrou que o uso de vacinas conjugadas está associado à redução do estado de portador sorotipo vacinal e às cepas resistentes a antibióticos^{104,105,106}; a redução variou de 48 – 92%^{107,108,109,110}. Em Massachusetts, no período de 2000-2007, estudo de portador entre crianças jovens observou a substituição dos sorotipos vacinais (ST-VT) pelos sorotipos não vacinais (ST-NT)¹¹⁷.

O uso de vacinas conjugadas e seu impacto nas PDI também refletem a redução de cepas resistentes à penicilina¹¹¹, de acordo com registros no Canadá¹¹² e Espanha^{113,114}, provavelmente refletindo a diminuição no uso de antibióticos²⁴.

Associando-se a utilização das vacinas pneumocócicas conjugadas em situações de risco, como baixa renda e fatores de risco, em portadores de HIV, por exemplo, em estudo controlado, realizado em Soweto, na África do Sul, ficou evidenciada a eficácia da vacina pneumocócica conjugada 9-valente (PCV9), que apresentou 65% de proteção nas crianças HIV positiva e 83% nas saudáveis¹¹⁵; em Gâmbia, a eficácia foi de 77% para DPI-VT¹¹⁶. Assim, nos EUA também foi observada uma redução de 19% na incidência de DPI nos adultos portadores de AIDS¹¹⁷.

Nos EUA, após a introdução da PCV7, a taxa geral de hospitalização diminuiu 33%, sendo 66% nas crianças menores de 2 anos e, nos indivíduos ≥ 65 anos de idade, 33%¹¹⁸. Da mesma forma Pilishvili T. et al.¹² registrou uma redução significativa em todas as idades, comparando o período 2006/2007 com 1998/1999, sendo que nos menores de 5 anos de idade foi de 56% e nos adultos, de 32%. Segundo Simonsen et al.¹¹⁹ mais de 90% na redução de hospitalização de pneumonia em adultos são atribuídos à prevenção de crianças através da PCV; observação semelhante foi registrada na Califórnia¹²⁰. No Brasil, estudo da avaliação da PCV10 no impacto das taxas de hospitalizações por doenças respiratórias e pneumonia identificou uma redução efetiva da doença entre crianças, após a introdução da vacina¹⁴.

Foi observada uma redução de 31% nos casos de pneumonia com isolamento viral, sugerindo-se uma forte associação da pneumonia pneumocócica com a infecção viral¹²¹. Tais dados confirmaram que indivíduos com infecções virais possuem maior risco para complicações bacterianas como sinusite, otite ou pneumonia por pneumococo^{121,122,123}. Nos EUA, após a

implantação da vacina PCV7 houve uma redução substancial nos casos de DIP e doenças virais em crianças vacinadas, adultos e idosos¹²³. Estudo realizado na África com a PCV9 indicou uma redução em 31% nos diagnósticos de pneumonias comprovadamente causadas por vírus¹²¹.

A PCV7 tem tido impacto na OMA com reduções consistentes, incluindo-se várias situações como ambulatório hospitalar e salas de emergência, com reduções que variam de 13% a 43%^{93,124,125,126,127}. Nos EUA, estudos demonstraram diminuição de 25%⁹⁶ e 42%¹²⁷ nas consultas ambulatoriais em crianças menores de 54 meses, com aumento de 10% nos casos de sorotipos não vacinais¹²⁸, associado a eventos de mudanças capsulares do pneumococo¹²⁹. Na Itália, a incidência de hospitalização por OMA caiu 58% em crianças menores de 2 anos de idade¹²⁷; na Finlândia, a eficácia foi de 57% para os sorotipos vacinais, com aumento de 33% dos casos sorotipos não vacinais¹³⁰. Em estudo de meta-análise, Pavia M et al.¹³¹ registrou uma redução na OMA de 55% para os sorotipos vacinais e 29% para todos os sorotipos, bem como uma eficácia na diminuição de 89% da DPI-VT e 63-74% para a DPI-NT. Um benefício adicional da diminuição de OMA tem sido o decréscimo na prescrição de antibióticos, que reduziu 42% após a introdução da PCV7¹².

Estudos demonstraram que as vacinas pneumocócicas conjugadas interferem na imunidade indireta, ocasionando reduções nas taxas de MP, identificada em populações não vacinadas, possivelmente pela diminuição de portadores menores de 2 anos vacinados, que reduziram a transmissão bacteriana aos seus contatos próximos¹⁰⁶. Foi registrada uma redução de 94% na DPI sorotipo PCV7 entre crianças menores de 2 meses¹³² e 50% na DPI geral¹².

A redução na transmissão do pneumococo para indivíduos susceptíveis está surgindo como um grande benefício dos programas de imunização universal com a PCV7¹³³, apesar de nem sempre existir relação entre os sorotipos que colonizam o trato respiratório e os isolados de indivíduos com doenças invasivas⁵³.

Diferentes estudos apontam para a ocorrência da substituição dos ST vacinais por não vacinais ou por outras bactérias, como *H. influenzae* não tipável, que colonizam as vias respiratórias nas crianças vacinadas^{89,105,106,117,128,134,135,136}. Muitos países não realizavam vigilância da doença pneumocócica antes da utilização da vacina. Portanto, torna-se difícil

diferenciar tendências seculares ou efeito da pressão de seleção de antibióticos, da doença de substituição verdadeira¹³⁷.

A literatura destaca que a distribuição do ST pode flutuar na ausência de vacinação, pois no Reino Unido ocorreu um aumento significativo do ST 1 antes da imunização de rotina com a PCV7, sinalizando que outros fatores também estão envolvidos na dinâmica dos ST pneumocócicos^{139,139}. Apesar de não ter sido a única causa, é provável que a PCV7 tenha desempenhado um papel importante neste fenômeno¹⁴⁰, propiciando um nicho ecológico onde os ST-VT estão sendo substituídos pelos ST-NT¹³³. Uma avaliação da PCV7 revelou uma redução de 20 a 60% nos ST-VT, compensada por um aumento de 44-67% nos ST-NT^{105,141,142,143,144,145}.

As variações na magnitude do aumento dos sorotipos não PCV7 em diferentes populações não estão bem esclarecidas, porém, a presença de comorbidades ou imunossupressão^{117,146} uso de antibióticos¹⁴⁷, distribuição de sorotipos e condições ambientais⁹⁷ podem ser relevantes.

Antes da introdução da PCV7, 25% dos casos de DPI nos EUA ocorriam em crianças < 5 anos de idade e 80% destes eram causados por ST incluídos na PCV7¹⁴⁸. Já em 2007, os casos em < 5 anos passou para 12%. Entre 2006-2007, os ST-PCV7 representaram somente 2% dos casos de DPI geral entre as crianças < 5 anos de idade, comparando-se com 83% do início¹². Da mesma forma com a DPI infantil, uma substituição significativa ST ocorreu nas populações mais idosas. Em indivíduos maiores de 65 anos de idade, a incidência de DPI sorotipo não vacinal nos Estados Unidos aumentou 32% e no Reino Unido 48%, onde a redução da DPI sorotipo vacinal foi compensada pelo aumento da DPI sorotipo não vacinal^{12,149}. Importante considerar, que em geral, os sorotipos PCV7-VT causam mais DPI que os sorotipos PCV7-NT¹⁵⁰.

Segundo a WHO, independentemente da substituição de sorotipos, em todos os cenários, a redução global da DPI sorotipo vacinal tem superado as mudanças da DPI sorotipo não vacinal¹³⁷. Os benefícios do uso das vacinas conjugadas são superiores aos riscos de infecções por pneumococos não incluídos na vacina ou por outras bactérias de menor patogenicidade e com menor resistência aos antibióticos^{104,105,106}.

3.4. Vigilância epidemiológica e laboratorial

Variações de sorotipos podem ocorrer ao longo do tempo, comprovando a importância da vigilância epidemiológica de longo prazo e permitindo uma resposta adequada e medidas compatíveis com futuras alterações¹⁴⁰.

O Sistema Único de Saúde (SUS) incorporou o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, que a partir da Lei nº. 8.080/90 foi considerada como um conjunto de ações que proporcionam o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos. No ano de 1975, foi instituído o Sistema de Vigilância Epidemiológica/SVE das meningites, quando tinha como principal objetivo o controle da doença meningocócica, ao longo dos anos foi incorporada a esse Sistema a vigilância de outras meningites de interesse para a saúde pública, como a meningite tuberculosa, a meningite por *H. influenzae*, a meningite por *S. pneumoniae* e as meningites virais³⁷.

De acordo com a Portaria nº 5, de 21 de fevereiro de 2006, a meningite faz parte da Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, sendo de responsabilidade de todo serviço de saúde notificar todo caso suspeito às autoridades municipais de saúde, que deverão providenciar de forma imediata, a investigação epidemiológica e avaliar a necessidade de adoção de medidas de controle pertinentes. Todos os profissionais de saúde das unidades públicas e privadas de ensino e laboratórios públicos e privadas são responsáveis pela notificação. A Portaria 104, de janeiro de 2011 é a mais recente que orienta as doenças de notificação compulsórias³⁷.

A vigilância das meningites realizada a nível federal ocorre de forma passiva, onde são notificados todos os casos suspeitos e confirmados de meningite, o sistema utilizado para as notificações permanece o mesmo desde o ano de 2007, porém a ficha foi atualizada no ano de 2010. Para identificação etiológica, o Instituto Adolfo Lutz (IAL) é o laboratório de referência nacional para as meningites bacterianas.

No contexto da vigilância laboratorial e com o objetivo de monitorar o padrão de resistência aos antimicrobianos e o perfil de sorotipos na América Latina, foi criado, em 1993 o projeto SIREVA (Sistema Regional de Vacinas) pela Organização Pan-americana de Saúde (OPAS),

com a participação de seis países, entre eles o Brasil. A partir de 2004, houve a ampliação do programa com a inclusão de outras bactérias, como *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*, e de outros países, passando a ser denominado SIREVA II. Trata-se do único programa de vigilância laboratorial, em que são analisadas as características laboratoriais, como sorotipo e padrão de resistência *in vitro* das cepas das bactérias recuperadas^{151,152,153}.

Trata-se de um programa de vigilância laboratorial no qual são analisadas (contabilizadas e descritas) características laboratoriais tais como o sorotipo e o padrão de resistência *in vitro* das cepas das bactérias recuperadas. Como o padrão de resistência aos antibióticos e a prevalência de sorotipos de pneumococo variam em diferentes populações, em diferentes regiões geográficas e, provavelmente, ao longo do tempo, é importante o estabelecimento do perfil dos sorotipos mais prevalentes numa determinada comunidade e o conhecimento das taxas de resistência para fundamentar a escolha da melhor cobertura vacinal e do melhor tratamento empírico inicial¹⁵⁴.

Atualmente, ainda não há publicações referentes aos aspectos epidemiológicos da MP no Brasil e, diante das evidências descritas relacionadas às vacinas pneumocócicas conjugadas, acompanhar a evolução do perfil epidemiológico dos casos de meningite pneumocócica em crianças ≤ 2 anos de idade no Brasil após a inclusão da PCV10 na rede pública de saúde é imprescindível, considerando-se que esta foi uma intervenção pioneira e que certamente necessita de monitoramento contínuo, pois segundo Fitzwater et al¹³³ esta vacina tem potencial para promover um impacto significativo para além do que tem sido observado com a PCV7.

4. MÉTODO

4.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo exploratório e descritivo.

4.2. População de estudo

A população do estudo abrange crianças com idade igual e menor de dois anos, residentes no Brasil, registradas no sistema de informação do Ministério da Saúde, que apresentaram meningite pneumocócica no período de 2007 a 2012.

4.3. Aspectos éticos

A pesquisa observa as recomendações da Resolução nº 196, de 10/10/96, do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos, e foi aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - CEP/FS-UNB (Projeto nº 178/12) (**Anexo 3**) (Plataforma Brasil - CAAE: 05727412.8.0000.0030). As informações foram obtidas em bases de dados secundárias (Sinan), apresentadas de forma agregada, sem qualquer tipo de identificação individual. Os pesquisadores comprometeram-se a garantir o anonimato das pessoas e a confidencialidade das informações. Os dados obtidos nas fontes acima referidas foram utilizados exclusivamente para esta pesquisa. Não houve coleta de dados primários, seja por meio de entrevistas ou de exames de laboratório, configurando-se uma situação de risco mínimo. Para o uso da base de dados, foi solicitada autorização de acesso à instituição gestora e responsável pelas informações, Secretaria de Vigilância de Saúde (SVS); Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT); Ministério da Saúde (MS).

4.4. Fonte de dados

Os dados relativos às características socio-demográficas e aos aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais foram obtidos na base de dados do Sinan. As populações utilizadas para o cálculo de indicadores para as crianças de um e dois anos de idade foram

aquelas do Censo Demográfico 2010, disponível pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; para as crianças com idade menor de um ano foram utilizados os registros de nascidos vivos (NV), do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), reduzidos pelo número de óbitos da mesma faixa etária registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

4.5. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo os casos confirmados de Meningite Pneumocócica (MP) ocorridos no Brasil, no período de 2007 a 2012, em crianças ≤ 2 anos de idade registrados pela Vigilância Epidemiológica, através do Sinan, com confirmação laboratorial e isolamento do *S pneumoniae* no líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue ou soro através da cultura, aglutinação pelo látex ou PCR (Reação em Cadeia de Polimerase).

Foram excluídos do estudo os casos confirmados de MP ocorridos no Brasil, no período de 2007 a 2012, sem isolamento do *S pneumoniae* por critério laboratorial específico (cultura, látex e PCR), notificados para a Vigilância Epidemiológica através do Sinan. Tendo em vista os objetivos do presente estudo, o ano de 2010 foi excluído da análise estatística por ter sido o ano de introdução da PCV10, que ocorreu de forma heterogênea nos estados brasileiros.

4.6. Coleta de dados

O estudo foi desenvolvido em duas etapas

1ª Etapa

Identificaram-se os casos notificados no Sinan, elegendo-se as variáveis socio-demográficas (idade, sexo, região de notificação), dados clínicos (data dos primeiros sintomas, desfecho = óbitos, cura) e tipos de exames laboratoriais como critério de confirmação.

2ª Etapa

Organizou-se um banco de dados segundo tempo, lugar e pessoa, para definir os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade no período anterior e posterior à introdução da vacina.

4.7. Análise dos dados

Para a análise descritiva, os dados foram apresentados por meio de tabelas e gráficos. As variáveis contínuas, através do número absoluto e da percentagem. Para análise das variáveis categóricas utilizou-se o teste χ^2 /Exato de Fisher.

No cálculo das taxas de incidência foram utilizados como numerador os casos confirmados de MP e, como denominador, a média da população do período. Para o cálculo das taxas de mortalidade utilizaram-se como numerador os óbitos por MP e, no denominador, a média da população do período. No cálculo da letalidade o total de óbitos por MP serviu como numerador e o total de casos confirmados de MP, como denominador, em determinado período.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Artigo submetido à Revista Cadernos de Saúde Pública

Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na Meningite Pneumocócica em crianças no Brasil

Autores:

Indianara Maria Grando – Universidade de Brasília/Faculdade de Ceilândia e Secretaria de Vigilância em Saúde/MS

Walter Massa Ramalho - Universidade de Brasília

Marco Aurélio Horta - Escola Nacional de Saúde Pública; Fundação Oswaldo Cruz; Rio de Janeiro – RJ

Brendan Flannery - Global Immunizations Division, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Camile de Moraes – Universidade de Brasília/Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Secretaria de Vigilância em Saúde/MS

Diana Lucia Moura Pinho - Universidade de Brasília/Faculdade de Ceilândia

Autor para correspondência

Indianara Maria Grando

SQN 216 Bloco B Apart° 506

Brasília - DF

CEP 70.875-020

E-mail: indiamgrando@gmail.com

Resumo

O objetivo deste trabalho foi analisar o impacto da vacinação contra o *Streptococcus pneumoniae* na morbimortalidade de meningite pneumocócica em crianças ≤ 2 anos, no Brasil, entre 2007 a 2012. Trata-se de um estudo exploratório descritivo utilizando dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Utilizou-se o delineamento anterior e posterior para comparar as taxas de incidência e mortalidade entre os períodos pré-vacinal (2007-2009) e pós-vacinal (2011-2012). Foram identificados 1.659 casos e 530 óbitos no período de estudo. A taxa de incidência diminuiu de 3,41/100.000 no período pré-vacinal para 1,48/100.000 no pós e a mortalidade reduziu de 1,17/100.000 para 0,40/100.000, significando uma redução de 46% e 66% respectivamente, ambos estatisticamente significativos, com maior impacto identificado na faixa etária de 6 a 11 meses. Os resultados demonstram uma expressiva queda nos indicadores da MP observada dois anos após a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente, reforçando sua eficácia e importância na prevenção.

Meningite Pneumocócica; Vacina Pneumocócica Conjugada; Morbimortalidade Infantil; Vigilância Epidemiológica

Abstract

The aim of this study was to analyze the impact of vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in the morbidity and mortality of pneumococcal meningitis in children ≤ 2 years in Brazil from 2007 to 2012. This is a descriptive exploratory study using data from the Information System for Notifiable Diseases. We used the design before and after to compare incidence rates and mortality between the pre-vaccine (2007-2009) and post-vaccination (2011-2012). Was detected in 1659 cases and 530 deaths during the study period. The incidence rate decreased from 3.41 / 100,000 in the pre-vaccine period to 1.48 / 100,000 post and mortality decreased from 1.17 / 0.40 to 100,000 / 100,000, meaning a reduction of 46% and 66% respectively both statistically significant, with greater impacts identified in the age group 6-11 months. The results show a significant decrease in indicators of MP observed two years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine 10-valent, reinforcing its importance and effectiveness in prevention.

Pneumococcal Meningitis; Pneumococcal Conjugate Vaccine; Morbidity Child; Surveillance

Resumen

El objetivo de este estudio es analizar el impacto de la vacunación contra el *Streptococcus pneumoniae* en la morbilidad y mortalidad de la meningitis neumocócica en niños ≤ 2 años en Brasil desde 2007 hasta 2012. Se trata de un estudio exploratorio descriptivo con datos del Sistema de Información de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Se utilizó el diseño de antes y después de comparar las tasas de incidencia y mortalidad entre la pre-vacuna (2007-2009) y después de la vacunación (2011-2012). Se detectó en 1659 casos y 530 muertes durante el período de estudio. La tasa de incidencia disminuyó de 3,41 / 100 000 en el período previo a la vacuna a 1,48 / 100000 poste y la mortalidad se redujo de 1,17 / 0,40 a 100 000/100 000, lo que significa una reducción de 46% y 66% respectivamente ambos estadísticamente significativos, con mayores impactos identificados en el grupo de edad de 6 a 11 meses. Los resultados muestran una disminución significativa en los indicadores de MP observó dos años después de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 10-valente, lo que refuerza su importancia y la eficacia en la prevención.

La meningitis por neumococo, vacuna antineumocócica conjugada, la morbilidad infantil, vigilancia

Introdução

O avanço e a eficácia das vacinas antipneumocócicas introduzidas desde 1983, colocou em evidência sua importância no controle e prevenção das doenças pneumocócicas como a primeira causa de mortes evitáveis pela vacinação¹.

As doenças causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), são importantes causas da mortalidade infantil². O pneumococo é uma das principais causas de pneumonia bacteriana, sepse e meningite em crianças em todo o mundo, responsável por aproximadamente 800 mil mortes anualmente entre as crianças < de 5 anos de idade^{3,4,5}. No Brasil, a meningite pneumocócica é a segunda causa mais frequente de meningite bacteriana, principalmente em lactentes menores de 1 ano; a incidência média anual entre 2001 e 2010 em crianças menores de cinco anos e menores de um ano foi de 1,09 e 8,62 casos/100 mil habitantes e a letalidade média foi de 33,6% e 31,3%, respectivamente. A meningite bacteriana é uma doença de notificação compulsória no Brasil desde 1975.

O desempenho global da primeira vacina pneumocócica conjugada, incluindo 7 sorotipos (PCV7) contra a doença pneumocócica invasiva (DPI) tem sido forte, como demonstrado em estudos, em que sua eficácia foi de 80% contra a doença pneumocócica invasiva causada pelos 7 sorotipos vacinais em nível mundial⁶. Na Austrália, Europa e América do Norte o impacto da PCV7 na DPI geral foi de uma redução que variou de 17% na Espanha⁷ a 80% nos EUA⁸, com uma taxa média de redução de 45%⁹. As reduções, da DPI causadas pelos 7 sorotipos em todas as idades e associadas à vacinação infantil, têm sido de 1% na Holanda¹⁰ a 94% nos EUA¹¹, com uma taxa média de redução de 65,5%⁹.

A vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) foi introduzida no Brasil em 2010, sendo recomendadas três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade, e um reforço entre 12 e 15 meses¹². A introdução dessa vacina trouxe perspectivas para o controle da doença pneumocócica, bem como mudanças em seu cenário epidemiológico, destacando o Brasil como o país precursor na implantação deste imunobiológico no Serviço Público de Saúde.

Decorridos dois anos da implantação desta nova tecnologia e diante da importância desta intervenção, este estudo teve como objetivo analisar o impacto da PCV10 nas notificações de casos de meningite pneumocócica, no Brasil, em crianças com idade ≤ 2 anos, comparando-se

as taxas de incidência e de mortalidade no período anterior à introdução da PCV10 (2007-2009) e no período posterior (2011-2012), visando compreender e contribuir para a produção de conhecimento, e com subsídios para ações de vigilância epidemiológica e fortalecimento das políticas públicas de saúde.

Método

Trata-se de um estudo exploratório descritivo, realizado após a autorização da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), da Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis e MS. A população constituiu-se de crianças com idade menor ou igual a dois anos, residentes no Brasil, registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) as quais apresentaram meningite pneumocócica no período de 2007 a 2012.

Para efeito do cálculo dos indicadores, para as crianças de um e dois anos de idade foram utilizados os parâmetros do Censo Demográfico 2010 disponível pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e, para as crianças com idade menor de um ano utilizou-se os registros de nascidos vivos do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc) reduzido pelo número de óbitos da mesma faixa etária registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

Para calcular as taxas de notificação, incluímos os casos confirmados de meningite pneumocócica (MP) ocorridos no Brasil, no período 2007 a 2012, em crianças ≤ 2 anos, registrados no Sinan, com confirmação laboratorial e isolamento do *S pneumoniae* no líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue ou soro através da cultura, aglutinação pelo látex ou PCR (Reação em Cadeia Polimerase). Foram excluídos os casos confirmados de MP no período sem isolamento do *S pneumoniae* por critério laboratorial específico (cultura, látex e PCR), notificados no Sinan. A análise consistiu-se de dois períodos, o pré (2007-2009) e o pós-vacinal (2011-2012), o ano de 2010 foi excluído da análise estatística por ter sido o ano de introdução da PCV10, que ocorreu de forma heterogênea nos estados brasileiros.

Na primeira fase foram obtidas das fichas do Sinan, as variáveis situações socio-demográficas, (idade, sexo, região), os aspectos clínicos (data de início dos primeiros sintomas, desfecho [óbitos, cura]), epidemiológicos e laboratoriais do período de estudo. Na

segunda fase, organizou-se o banco de dados segundo o ano, a macrorregião e a faixa etária visando definir os coeficientes de incidência e mortalidade nos períodos pré e pós-vacinal.

Para a análise descritiva, os dados foram apresentados por meio de tabelas e gráficos. As variáveis contínuas, através do número absoluto e da percentagem. Para análise das variáveis categóricas utilizou-se o teste χ^2 /Exato de Fisher.

No cálculo das taxas de incidência foram utilizados como numerador os casos confirmados de MP, e como denominador, a média da população do período anterior à vacinação e a população anual para 2011 e 2012. Para as taxas de mortalidade utilizaram-se como numerador os óbitos por MP e, no denominador, a média da população do período anterior à vacinação e a população anual no período pós-vacinal. A letalidade foi calculada considerando-se o total de óbitos por MP como numerador e o total de casos confirmados de MP no denominador.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - CEP/FS-UNB, projeto nº 178/12.

Resultados

De 2007 a 2012, foram registrados no Sinan 1.659 casos de meningite pneumocócica (MP) em crianças com até dois anos de idade. Destes 1.580, 95% foram confirmados por critério laboratorial específico, sendo 69% por cultura, 27% por látex e 4% por PCR. O sexo masculino representou 59% (n=938) e o feminino 41% (n=641) dos casos, e um caso com classificação ignorada.

Foram constatados 881 curas e 430 óbitos, sendo 66% de cura e 34% de óbitos no período pré-vacinal e, no período pós-vacinal, 71% de cura e 29% de óbitos. A redução no número absoluto de óbitos foi de 70% (99/331), e no número de casos foi de 65% (344/967). Quanto à distribuição por região geográfica, observou-se que 60% (942/1580), dos casos eram residentes na Região Sudeste, representando 38% da população do estudo, 16% (246/1580) na Região Sul, 14% (226/1580) na Região Nordeste e, 7% (148/1580) na Região Centro-Oeste. (Tabela 1).

Os principais sinais e sintomas identificados foram febre que ocorreu em mais de 90% dos casos, vômito em aproximadamente 60%, a convulsão em mais de 40% dos casos, seguido da rigidez de nuca e abaulamento da fontanela. Destaque para o percentual de casos que apresentaram convulsão sugestivo da gravidade da doença (Tabela 1).

A redução na taxa de incidência geral de meningite pneumocócica foi de 53%, passando de 3,83 casos/100.000 habitantes, em 2007, para 1,81 casos/100.000 habitantes no ano de 2012. Para a taxa de mortalidade a redução geral foi de 71%, passando de 1,55 em 2007 para 0,39 óbitos/100.000 habitantes em 2012. A letalidade média do período foi de 33%, registrando-se maior proporção no ano de 2010 (37%) e menor em 2012 (22%) (Figura 1).

Quanto à variação do número de casos de MP no Brasil, considerando o mês de início dos sintomas nos dois anos de análise, observou-se que a maior proporção de casos concentrou-se nos meses de maio a setembro, destacando-se um pico no mês de julho. Porém os resultados identificados por Região demonstram a flutuação de casos durante o período, configurando a variação climática e demográfica do País (Figura 2 – Anexo 2).

Comparando a eficácia da PCV10 sobre a meningite pneumocócica nos períodos anterior (2007-2009) e posterior à vacinação (2011-2012), foi observado que em 2011 houve uma redução de 31% tanto na taxa de incidência quanto na de mortalidade por MP, ambas estatisticamente significativas. No ano de 2012, a redução na incidência foi de 46% (RR: 0,54; IC 95%: 0,44-0,65; $p < 0,05$) e na mortalidade foi de 66% (RR: 0,34; IC 95%: 0,23-0,50; $p < 0,05$) (Tabela 2 – Anexo 2.1 e 2.2).

Em crianças menores de 6 meses, no primeiro ano pós-vacinal, observou-se aumento nas taxa de incidência e de mortalidade. Porém, no segundo ano pós-vacinação, a queda na taxa de incidência foi de 28% (RR: 0,72; IC 95%: 0,54-0,96; $p < 0,05$) e da taxa de mortalidade foi de 50% (RR: 0,50; IC 95%: 0,28-0,89; $p < 0,05$) (Tabela 2 – Anexo 2.1 e 2.2).

O maior impacto foi observado na faixa etária de 6 a 11 meses de idade, com uma redução na taxa de incidência de 67% (RR: 0,33; IC 95%: 0,23-0,47; $p < 0,05$) em 2011 e 76% (RR: 0,24; IC 95%: 0,16-0,37; $p < 0,05$) em 2012. Quanto à mortalidade, a redução foi de 73% (RR: 0,27; IC 95%: 0,14-0,51; $p < 0,05$) para 2011 e 84% (RR: 0,16; IC 95%: 0,07-0,35; $p < 0,05$) para o ano de 2012 (Tabela 2 – Anexo 2.1 e 2.2).

Nas crianças com 12 meses de idade a queda na taxa de incidência por MP foi de 64% e 56%, em 2011 e 2012, e a taxa de mortalidade reduziu-se em 55% e 60%, em 2011 e 2012 respectivamente. Ambas apresentaram significância estatística (Tabela 2 – Anexo 2.1 e 2.2).

O menor impacto foi observado nas crianças com 24 meses, nas quais a taxa de incidência reduziu-se 8% em 2011 e 17% em 2012. E, na taxa de mortalidade, a redução foi de 12% em 2011 e 57% em 2012, não se apresentando diferença estatística (Tabela 2 – Anexo 2.1 e 2.2).

A taxa de incidência no período pré e pós-vacinal identificou-se uma pequena redução em crianças com < 6 meses de idade e um impacto significativo nas crianças de 6 a 11 meses (Figura 3).

Discussão

Após a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente, no Brasil houve uma diminuição de 60% no número de casos por meningite pneumocócica nas crianças de dois anos ou menos, com uma redução significativa na incidência da meningite pneumocócica. A redução de risco de meningite foi expressiva na população do estudo com uma variação de 31% em 2011 e de 46% em 2012. Esses resultados corroboram com os registrados na América do Norte e Austrália, onde a incidência da DPI, incluindo a meningite, caiu 56-69% nas crianças menores de 2 anos, após a introdução da PCV7^{13,14,15,16,17,18,19,20}. Na Europa, para a mesma faixa etária a redução foi de 82% após a utilização da PCV7²¹.

No Brasil, a maior incidência de MP atinge as crianças menores de dois anos de idade²². O maior impacto na taxa de incidência de meningite pneumocócica foi observado na faixa etária de 6 a 11 meses. Esse resultado coincide com um estudo de base populacional realizado no Brasil, em 2012 relacionado à DPI e pneumonias²³. Outro resultado observado foi a redução de 28% na incidência da meningite pneumocócica no segundo ano pós-vacinal nas crianças menores de seis meses, indicando que a imunidade de rebanho pode se estender aos que ainda não possuem idade para vacinação e aqueles com esquema vacinal incompleto, conforme estudo realizado nos EUA em 2006, que registrou após quatro anos de utilização da PCV7 uma queda de 40% na DPI em lactentes de 0 a 90 dias^{18,24,25}.

Estes resultados colocam em evidência o benefício da PCV10 considerando a redução da incidência de meningite pneumocócica, pois a literatura atual refere-se ao impacto da vacina PCV7 utilizada em outros países e, que possui diferenças na composição em relação à PCV10, com a adição de mais três sorotipos, o 1, 5 e o 7F. Na Finlândia, resultados de ensaio clínico randomizado identificaram eficácia da PCV10 de 92% e 100% para esquemas vacinais de 2+1 e 3+1 doses, respectivamente²⁶. Em Quebec, Canadá, a PCV7 foi substituída pela PCV10 após 5 anos de uso; dados registraram uma incidência de DPI menor nas crianças vacinadas com a PCV10, comparados com a PCV7²⁷.

Cabe destacar que nos dados da vigilância não são identificados os sorotipos do pneumococo, que possibilita avaliar o impacto específico sobre os sorotipos vacinais, configurando-se como uma limitação. Considerando que o impacto sobre a incidência de meningite pneumocócica depende da prevalência dos sorotipos vacinais na população, a cobertura vacinal e o tempo após a introdução. Estudo realizado em Salvador, Brasil, registrou uma estimativa de cobertura da PCV10 de 77% nas crianças menores de 2 anos de idade²⁸; outro, realizado em Goiânia, sugeriu uma cobertura de 80% nas crianças de 28 dias a 36 meses²³. Quanto à redução de 31% e 46% na população ≤ 2 anos de idade na incidência da MP, após um e dois anos de utilização da PCV10 respectivamente, com uma cobertura vacinal de 73% em 2011 e 89% em 2012 e a homogeneidade menor que 50% nos dois anos (dados PNI), destaca-se, diante de estudo semelhante realizado nos EUA, que, após cinco anos de uso da PCV7, registrou-se uma redução de 64% na incidência da MP nos menores de dois anos²⁰. Estudos realizados na França, Inglaterra e País de Gales mostraram que, só após dois anos de utilização da PCV7 e com uma cobertura vacinal \geq a 75%, houve uma redução de 30-65% na incidência da DPI de todos os sorotipos; a Alemanha, Noruega e Dinamarca, com apenas um ano de vacinação, registraram uma redução da DPI que variou de 45-57%. Assim, a redução na Europa foi sistematicamente menor que nos EUA, onde a incidência de DPI em crianças < 2 anos diminuiu 69%, após somente 1 ano de utilização da vacina¹³ e 76% nos $<$ de 5 anos de idade, após sete anos da introdução da PCV7¹¹. Em Calgary, no Canadá, os resultados encontrados em crianças < 2 anos foram semelhantes: a incidência de DPI geral reduziu-se em 69,9%, e para os sorotipos PCV7, a redução foi de 88,7%¹⁴.

Quanto a mortalidade, os resultados do presente estudo demonstram uma queda consistente no número de óbitos quando comparados os períodos pré e pós-vacinal, e uma redução no

risco de morte de 31% e 66% em 2011 e 2012, respectivamente. A taxa de mortalidade diminuiu 66% na população total do estudo, sendo mais significativa na faixa etária de 6 a 11 meses de idade e, no segundo ano pós-vacinação, foi expressiva nas crianças menores de 6 meses, configurando-se novamente uma possível proteção indireta. Estes resultados concordam com os apresentados por Hicks et al.²⁹ que registrou nos EUA, uma queda na mortalidade em crianças menores de 2 anos por DPI sorotipos vacinais e, com outros estudos que relataram reduções de 62,5% e 57,1% na mortalidade por DPI geral em crianças elegíveis para a vacinação^{11,30}. Igualmente um estudo em Gâmbia, utilizando a vacina pneumocócica 9-valente (PCV9), registrou uma redução de 16% na mortalidade infantil e na África do Sul com resultados semelhantes³¹.

Com relação à letalidade em crianças, os achados deste estudo vão ao encontro aos registros de Berezin. et al.³², de uma letalidade de 20% para a meningite pneumocócica e com resultados identificados por Menezes et al.²⁸, em menores de 15 anos de 28,6% e 41,9% nos < 5 anos. Apesar do impacto identificado na doença pneumocócica, e mesmo com os avanços na assistência, a taxa de letalidade é variável entre adultos³³ e crianças^{34,35}, sendo que na meningite, a alteração observada é de 16 a 37% adultos e 1 a 3% em crianças³⁶, semelhante as estimativas de 8 e 12% que não têm se modificado em 20 anos, apesar do progresso no diagnóstico e tratamento^{37,38}.

Quanto ao gênero, estudo nos EUA registrou que a proporção de casos foi maior no sexo masculino que no feminino²⁰. No Brasil, os resultados são semelhantes^{28,39,40} e compatíveis com os achados deste estudo.

No que se refere ao tempo e lugar, observou-se que a sazonalidade acontece de acordo com a localização geográfica⁴¹, assim como as alterações regionais que foram identificadas em estudos no Brasil⁴². A predominância nos meses de inverno também foi destacada por Lynch et al.³⁶, e outros autores de estudos no Brasil^{23,39,40}. Assim como ocorre com muitas doenças infecciosas, a incidência de infecção invasiva apresenta um padrão sazonal anual com o aumento de casos no inverno tem sido atribuído ao tempo frio, à aglomeração em conjunto de hospedeiros susceptíveis, às infecções virais associadas, entre outros^{43,44,45}.

O uso de banco de dados secundários em análise epidemiológicas pode gerar limitações, sendo passível de vieses, que podem conter erros desde a captação até a digitação dos dados. Porém, a disponibilidade de tais dados pode ser útil ao se avaliar o impacto de intervenções

como a carga da doença e vacinação, pois possibilitam analisar variações na incidência e prevalência da doença e apontar as tendências.

Por fim podemos dizer que os resultados obtidos no presente estudo demonstram que dois anos após a introdução da PCV10 no Brasil, as reduções nas taxas de incidência e mortalidade são relevantes e a importância na prevenção é evidente. Para tanto, é necessário manter uma vigilância ativa com avaliação contínua tanto do perfil epidemiológico quanto no padrão de sorotipos circulantes.

Conflitos de Interesse

Não há conflitos de interesse declarados.

Colaboradores

Indianara Maria Grando e Diana Lucia Moura Pinho contribuíram igualmente na concepção, redação, revisão crítica das análises e aprovação da versão para publicação, Marco Aurelio Horta e Walter Massa Ramalho contribuíram com a análise dos dados, Camile de Moraes e Brendan Flannery contribuíram com a análise e interpretação dos dados.

Agradecimentos

Agradeço a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde pela disponibilização da base de dados e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo.

Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2006; 55(18): 511–515.
2. UNICEF. Pneumonia: The Forgotten Killer of Children. UNICEF/ WHO 2006 pp 1–40.
3. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization–WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82: 93–104.
4. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893–902.
5. World Health Organization. This document was produced by the *Initiative for Vaccine Research* of the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Proceedings of the sixth global vaccine research forum and parallel satellite symposia 2006.
6. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RA, Nohynek H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 7 : (4):CD004977.
7. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. Invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years in Navarra, Spain (2000–2005). Impact of the conjugate vaccine [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:41–5.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. In: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, et al, eds. 10th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2008.
9. Myint TTH, Madhava H, Balmer P, Christopoulou D, Attal S, Menegas D, et al. The Impact of 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease: A Literature Review. *Adv Ther* 2013: 1-25.
10. Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AGCS, de Melker HE, Schouls LM, Hak E, et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:816–23.
11. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32–41.
12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica 7ª edição. Caderno 12 – Doenças. Meningites. Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília (DF); 2010.
13. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348:1737–46.

14. Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ* 2005; 173:1149-51.
15. Roche P, Krause V, Cook H, Bartlett M, Coleman D, Davis C, et al., Invasive pneumococcal disease in Australia, 2005. *Commun Dis Intell* 2007; 31:86–100.
16. Hsu K, Pelton S, Karumuri S, Heisey-Grove D, Klein J. Populationbased surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:17–23.
17. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:485-9.
18. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295:1668–74.
19. Kaplan SL, Mason Jr EO, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113:443–9.
20. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N. Engl. J. Med* 2009; 360:244–256.
21. Dubos F, Marechal I, Husson MO, Courouble C, Aurel M, Martinot A. Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent-pneumococcal conjugate vaccine in northern France. *Arch Dis Child* 2007; 92:1009–1012.
22. Azevedo LCP, Toscano CM, Bierrenbach AL. Bacterial Meningitis in Brazil: Baseline Epidemiologic Assessment of the Decade Prior to the Introduction of Pneumococcal and Meningococcal Vaccines. *PLoS ONE* 2013; 8(6): e64524.
23. Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa JrV, Brandileone MCC et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. 2012. *Vaccine* 30; 1901: 1909.
24. Carter, R. J. F. Infants too young to receive pneumococcal conjugate vaccine benefit from herd immunity. *Thorax* 2006; 61: 610.
25. Haber M, Barskey A, Baughman W, Barker, L, Whitney CG, Shaw KM et al. Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: a quantitative model. *Vaccine* 2007;25: 5390–5938
26. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9862):214-22.

27. De Wals P, Lefebvre B, Defay F, Deceuninck G, Boulianne N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine* 2012; 30(45): 6416-20.
28. Menezes APO, Campos LC, Santos MS, Azevedo J, Santos RCN, Carvalho MGS et. al. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to Introduction of the 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Brazil, 2000-2007. *Vaccine* 2011; 29(6): 1139–1144.
29. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to nonpneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis* 2007;196:1346–54.
30. Pulido M, Sorvillo F. Declining invasive pneumococcal disease mortality in the United States, 1990–2005. *Vaccine* 2010; 28:889–92.
31. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1341-8.
32. Berezin EN, Carvalho LH, Lopes CR, Sanajotta AT, Brandileone MC, Menegatti S, et al. Meningite pneumocócica em crianças: achados clínicos, sorotipos mais frequentes e prognóstico. *J Pediatr* 2002; 78:19-23.
33. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol* 2006; 5:123–9.
34. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337:970–6.
35. Haddy RI, Perry K, Chacko CE, Helton WBBS, Bowling MG, Looney SW, et al. Comparison of incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among children before and after introduction of conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:320–3.
36. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30:189–209.
37. Swartz MN. Bacterial meningitis - a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004; 351:1826–8.
38. Perrocheau A, Doyle A, Bernillon P, Varon E, de La Roque F, Cohen R, et al. Estimation du nombre total de méningites à pneumocoque de l'enfant, par la méthode capture-recapture à 3 sources, France, 2001-2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2006; 2–3:16–18.
39. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJC, Alencar AP, Domingues CM, et al.. Effect of 10-Valent Pneumococcal Vaccine on Pneumonia among Children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013. Vol. 19, No. 4.

40. Azevedo LCP, Toscano CM, Bierrenbach. Bacterial Meningitis in Brazil: Baseline Epidemiologic Assessment of the Decade Prior to the Introduction of Pneumococcal and Meningococcal Vaccines PLoS ONE 2013; 8(6): e64524.
41. Fedson DS; Musher DM; Eskola, J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (ed) Vaccines. Vaccines 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999. pp 553–608.
42. Berezin EN, Moraes JC, Hong T, Todd M, Seljan MP. Pneumonia hospitalization in Brazil from 2003 to 2007. Int J Infect Dis 2012; 16: e583–e590.
43. Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright CE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. Clin Infect Dis 1996; 22:100–6.
44. Bell M, Archibald LK, Nwanyanwu O, Dobbie H, Tokars J, Kazembe PN, et al. Seasonal variation in the etiology of bloodstream infections in a febrile inpatient population in a developing country. Int J Infect Dis 2001; 5:63–9.
45. Gordon MA, Walsh AL, Chaponda M, Soko D, Mbwini M, Molyneux ME, et al. Bacteraemia and mortality among adult medical admissions in Malawi—predominance of non-typhi salmonellae and *Streptococcus pneumoniae*. J Infect 2001; 42:44–9.

Tabela 1.

Perfil epidemiológico dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré (2007-2009) e pós-vacinação (2001/2012), Brasil, 2007 a 2012.

Variáveis	Pré-vacina (2007-2009) N=967			Pós-vacina (2011-2012) N=344		
	N	%	IC 95%	N	%	IC 95%
Sexo						
Masculino	599	61,9	(58,88 - 65,00)	186	54,1	(48,80 - 59,34)
Feminino	368	38,1	(35,00 - 41,12)	158	45,9	(40,66 - 51,20)
Total	967			344		
Desfecho						
Óbitos	331	34,2	(31,24 - 37,22)	99	28,8	(23,99 - 33,56)
Cura	636	65,8	(62,78 - 68,76)	245	71,2	(66,44 - 76,01)
Total	967			344		
Região geográfica						
Norte	35	3,6	(2,44 - 4,80)	10	2,9	(1,13 - 4,68)
Nordeste	142	14,7	(12,45 - 16,92)	49	14,2	(10,55 - 17,94)
Sudeste	553	57,2	(54,07 - 60,31)	219	63,7	(58,58 - 68,75)
Sul	163	16,9	(14,50 - 19,22)	53	15,4	(11,59 - 19,22)
Centro Oeste	74	7,7	(5,98 - 9,33)	13	3,8	(1,76 - 5,79)
Total	967			344		
Sinais e Sintomas						
Febre	959	94,4	(93,55 - 95,25)	326	90,1	(88,16 - 92,04)
Vômito	665	65,5	(63,74 - 67,26)	211	58,3	(55,09 - 61,51)
Convulsões	461	45,4	(43,56 - 47,24)	147	40,6	(37,41 - 43,79)
Rigidez de nuca	408	40,2	(38,38 - 42,02)	115	31,8	(28,77 - 34,83)
Abaulamento fontanela	309	30,4	(28,70 - 32,10)	110	30,4	(27,41 - 33,39)

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

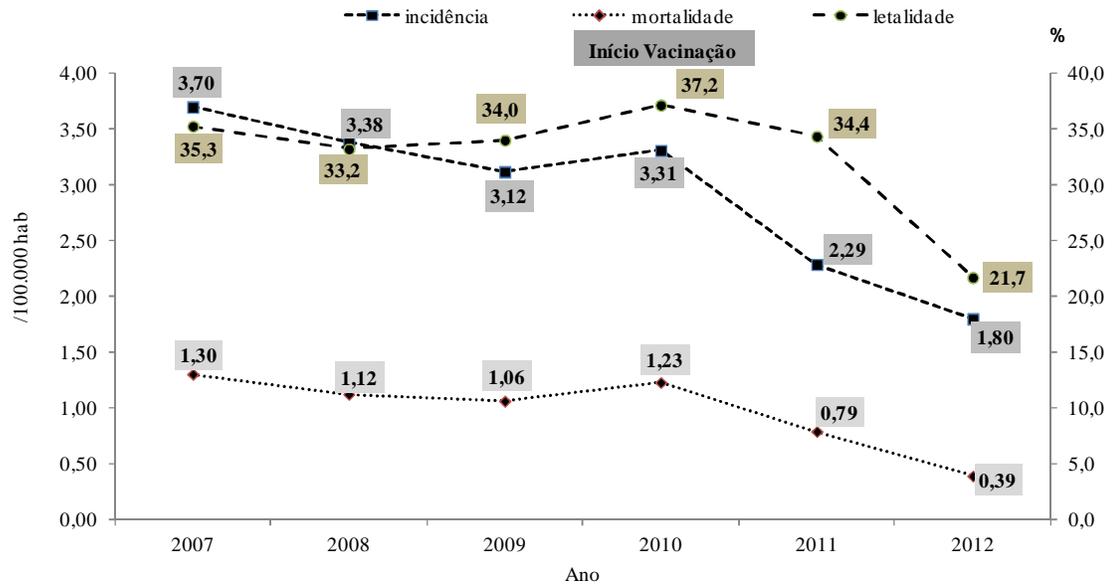


Figura 1. Distribuição das taxas de incidência, mortalidade e letalidade por meningite pneumocócica no Brasil, no período de 2007 a 2012.

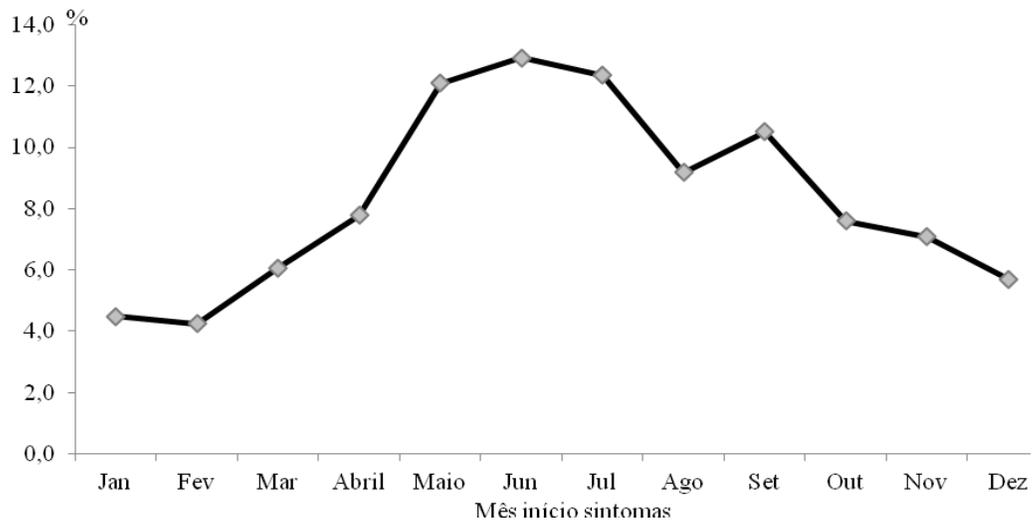


Figura 2. Distribuição dos casos de meningite pneumocócica no País segundo mês de início dos sintomas. Brasil, 2007 a 2012.

Tabela 2

Perfil epidemiológico da incidência e mortalidade dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré (2007-2009) e pós-vacinação (2011/2012). Brasil, 2007 a 2012.

Variáveis	Pré-vacina (2007-2009) N=967		Pós-vacina 2011 N=192		Risco		<i>p</i> (<0,05)	Pós-vacina 2012 N=152		Risco		<i>p</i> (<0,05)
	N	Taxa	N	Taxa	RR	IC 95%		N	Taxa	RR	IC 95%	
Incidência												
< 6 meses	110,7	8,02	111	8,17	1,02	(0,78 - 1,33)	0,945	78	5,74	0,72	(0,54 - 0,96)	0,028
6 a 11 meses	117,7	7,83	39	2,58	0,33	(0,23 - 0,47)	0,000	29	1,92	0,24	(0,16 - 0,37)	0,000
12 meses	67,33	2,14	21	0,77	0,36	(0,22 - 0,59)	0,000	26	0,95	0,44	(0,28 - 0,70)	0,000
24 meses	26,67	0,83	21	0,76	0,92	(0,52 - 1,63)	0,890	19	0,68	0,83	(0,46 - 1,49)	0,623
Total	322,33	3,41	192	2,34	0,69	(0,57 - 0,87)	0,000	152	1,84	0,54	(0,44 - 0,65)	0,000
Mortalidade												
< 6 meses	34,7	2,51	39	2,87	1,14	(0,72 - 1,80)	0,650	17	1,25	0,50	(0,28 - 0,89)	0,024
6 a 11 meses	44,3	2,95	12	0,79	0,27	(0,14 - 0,51)	0,000	7	0,46	0,16	(0,07 - 0,35)	0,000
12 meses	23	0,74	9	0,33	0,45	(0,21 - 0,96)	0,053	6	0,22	0,30	(0,12 - 0,72)	0,008
24 meses	8	0,25	6	0,22	0,88	(0,30 - 2,53)	0,980	3	0,11	0,43	(0,12 - 1,64)	0,335
Total	110	1,17	66	0,80	0,69	(0,51 - 0,94)	0,020	33	0,40	0,34	(0,23 - 0,50)	0,000

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

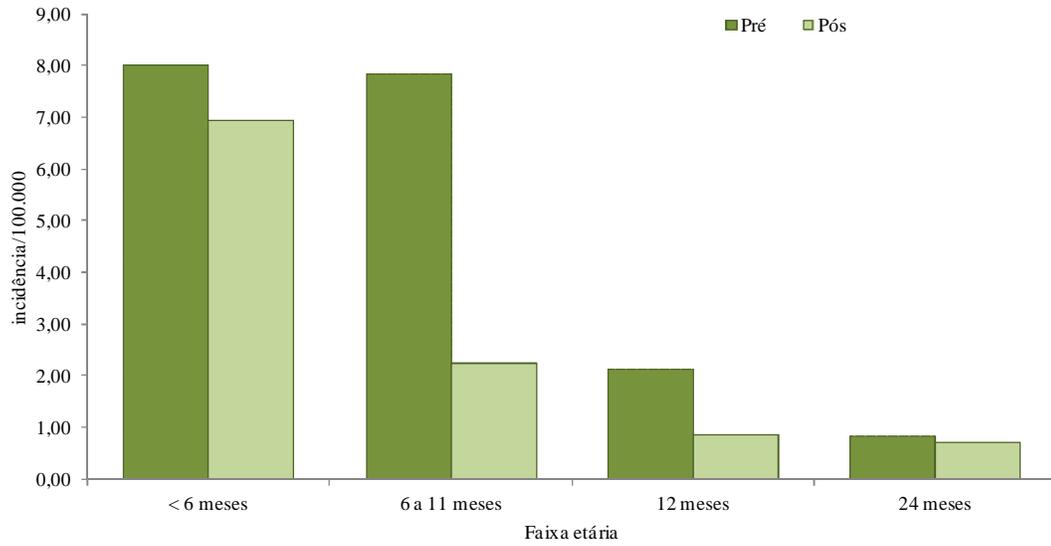


Figura 3. Distribuição da taxa de incidência por faixa etária no período pré e pós-vacinal. Brasil 2007 a 2012.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se considerar que a doença pneumocócica continua sendo um importante problema de saúde pública, especialmente para crianças menores de 5 anos de idade. A evolução de vacinas antipneumocócicas tem se tornando uma importante tecnologia no controle das elevadas taxas de morbidade e mortalidade infantil.

A introdução da PCV10 no Brasil sugere forte evidência do seu impacto na incidência e mortalidade nas crianças com meningite pneumocócica com idade \leq a 2 anos. Nesta faixa etária observa-se que o maior impacto da vacinação foi nas crianças com idade entre 6 e 11 meses. Desta forma, nota-se a importância da vigilância do esquema vacinal nesta população.

Independente do esquema vacinal, pode-se sugerir que as crianças $<$ 6 meses de idade, apesar da imunidade materna, já são alvo dos efeitos diretos e indiretos desta intervenção, conseqüente ao esquema vacinação incompleto, doses limitadas e a redução da circulação do agente etiológico, “imunidade de rebanho”.

Embora tenha sido expressivo o impacto da vacinação, a letalidade ainda permanece em níveis elevados, sinalizando a importância do diagnóstico e tratamento precoce da MP, bem como acompanhamento da população nos serviços de saúde, particularmente com o fortalecimento da atenção básica.

Como limite do presente estudo, é importante registrar que a atualização do Censo no ano de 2010, pode ter promovido a flutuação da ocorrência de casos neste ano. Além deste aspecto, ressalta-se que no ano de introdução da PCV10 no calendário básico de vacinação, houve uma intervenção na modalidade de sensibilização em 10 Estados brasileiros visando incrementar a captação de cepas de *S. pneumoniae* e objetivando o estudo da efetividade da PCV10 que está sendo desenvolvido pelo Ministério da Saúde. Não podemos deixar de destacar as possíveis falhas no preenchimento e digitação das fichas do SINAN, configurando-se como viés de notificação.

O uso de banco de dados secundários em análise epidemiológicas pode gerar limitações. Porém, a disponibilidade de tais dados pode ser útil ao se avaliar o impacto de intervenções como a carga da doença e vacinação, possibilitando analisar variações na incidência e prevalência da doença e apontar as tendências.

Como agenda futura para complementar o presente, podemos considerar estudos abordando a associação da caracterização fenotípica dos sorotipos de *S. pneumoniae* isolados dos casos confirmados de meningite pneumocócica para determinar a prevalência ou não sorotipos vacinais, possibilitando melhor avaliar o impacto da PCV10.

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2006; 55(18): 511–515.
2. UNICEF. Pneumonia: The Forgotten Killer of Children. UNICEF/ WHO 2006. pp 1–40.
3. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization–WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82: 93–104.
4. O’Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893–902.
5. Berezin EN, Carvalho LH, Lopes CR, Sanajotta AT, Brandileone MC, Menegatti S, et al. Meningite pneumocócica em crianças: achados clínicos, sorotipos mais frequentes e prognóstico. *J Pediatr (Rio J)*. 2002; 78: 19-23.
6. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389–394.
7. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RA, Nohynek H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 7; (4): CD004977.
8. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. Invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years in Navarra, Spain (2000–2005). Impact of the conjugate vaccine [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:41–5.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. In: Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, et al, eds. 10th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2008.
10. Myint TTH, Madhava H, Balmer P, Christopoulou D, Attal S, Menegas D, et al. The Impact of 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Pneumococcal Disease: A Literature Review. *Adv Ther* 2013: 1-25.
11. Rodenburg GD, Greeff SCde, Jansen AGCS, Melker HEde, Schouls LM, Hak E, et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:816–23.
12. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32–41.
13. Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação 2013. http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/PNG/2013/Ago/09/Calendario_nao_indigena.PNG. Acessado em 10_09_2013

14. Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Escalante JJC, Alencar AP, Domingues CM. et al.. Effect of 10-Valent Pneumococcal Vaccine on Pneumonia among Children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013 Vol. 19, No. 4, April.
15. Scriven, M. *Evaluation thesaurus*. California: SAGE, 1991.
16. Organização Pan-Americana da Saúde - Ministério da Saúde, 2004. Avaliação de impacto na saúde das ações de saneamento: marco conceitual e estratégia metodológica. Ministério da Saúde / Representação da OPAS/OMS no Brasil.
17. Voltarelli JC, Donadi EA, Carvalho IF, Arruda LK, Louzada JRP, Sarti W. *Imunologia Clínica na Prática Médica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2008.
18. Pulendran B, Ahmed R. Translating Innate Immunity into Immunological Memory: Implications for Vaccine Development. *Cell* 2006; 124: 849–863.
19. Watson DA, Musher DM, Verhoef J. Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis* 1995;14(6):479-490.
20. Willet HP. *Streptococcus pneumoniae*. In. JOKLIK WR; Willet HP; Amos DB; Wilfert CM. *Zinsser microbiology*. 20th Ed., EUA: Norfolk, 1992. P. 432-442.
21. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszec SK, Freimanis Hance L, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* 2010; 7:e100348.
22. Silva NA, McCluskey J, Jefferies JMC, Hinds J, Smith A, Clarke SC. et al. Genomic diversity between strains of the same serotype and multilocus sequence type among pneumococcal clinical isolates. *Infect Immun* 2006; 74, 3513–3518.
23. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1225–1233.
24. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: does antimicrobial resistance matter? *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30:210–238.
25. Macleod CM, Hodges RG, Heidelberger M, Bernhard WG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945: 82, 445–465.
26. Avery, O. T. & Goebel, W. F. Chemo-immunological studies on carbohydrate-proteins. V. The immunological specificity of an antigen prepared by combining the capsular polysaccharide of type III pneumococcus with foreign protein. *J Exp Med* 1931; 54: 419–426.
27. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30:189–209.
28. Pemba L, Charalambous S, von Gottberg A, Magadla B, Moloji V, Seabi O, et al. Impact of cotrimoxazole on nonsusceptibility to antibiotics in *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates among HIV-infected mineworkers in South Africa. *J Infect* 2008; 56:171–178.

29. Jansen AG, Rodenburg GD, van der Ende A, et al. Invasive pneumococcal disease among adults: associations among serotypes, disease characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 2009; 49:e23–e29.
30. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2009; 27:3802–3810.
31. Hsieh YC, Lin PY, Chiu CH, et al. National survey of invasive pneumococcal diseases in Taiwan under partial PCV7 vaccination in 2007: emergence of serotype 19A with high invasive potential. *Vaccine* 2009; 27:3313–3318.
32. Brueggemann AB., Griffiths DT, Meats E, Peto, T E, Crook DW, Spratt, BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clonespecific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis* 2003; 187:1424–1432.
33. Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis* 2004; 190:1203–1211.
34. Hussain M, Melegaro A, Pebody RG, George R, Edmunds WJ, Talukdar R, Martin SA, Efstratiou A, Miller E. A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiol Infect* 2005; 133, 891–898.
35. Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, et al. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I. Carriage rates and distribution of types. *J Infect Dis* 1975; 132:55–61.
36. Bogaer D, Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:144-54.
37. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica 7ª edição. Caderno 12 – Doenças. Meningites. Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília (DF); 2010.
38. Bricks LF & Berezin, E. Impact of Pneumococcal Vaccine on the Prevention of Invasive Pneumococcal Diseases. *J. Pediatr* 2006;82: S67-S74.
39. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JWM. Update on Meningococcal Disease with Emphasis on Pathogenesis and Clinical Management. *Clin Microbiol Rev* 2000, 13(1):144-166.
40. Malfroot A, Verhaegen J, Dubru J-M, Kerschaver EV, Leyman S. A cross-sectional survey of the prevalence of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in Belgian infants attending day care centres. *Clin Microbiol Infect* 2004;10: 797–803.
41. Mato R, Sanches IS, Simas C, Nunes S, Carriço JA, Sousa NG et al. Natural History of Drug-Resistant Clones of *Streptococcus pneumoniae* Colonizing Healthy Children in Portugal. *Microbial Drug Resistance* 2005, 11(4): 309-322.

42. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis* 1998; 17: 880-885.
43. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100–121.
44. Gray BM, Converse III GM, Dilon Jr HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980; 142:923-933.
45. Johnston RB Jr. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (6):509-517.
46. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Branth PV, Christensen JJ, Lambertsen L et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2009; 6:e1000081.
47. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:182-6.
48. Levidiotou S, Vrioni G, Tzanakaki G, Pappa C, Gesouli H, Gartzonika C et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in North-western Greece and implications for a vaccination programme. *FEMS. Immunol Med Microbiol* 2006;48: 179-182.
49. Lucarevski BR, Baldacci ER, Bricks LF, Bertoli CJ, Teixeira LM, Mendes CMF, et al. Colonização da orofaringe de crianças por *Streptococcus pneumoniae* em crianças de creches de Taubaté (SP): correlação entre os principais sorotipos e a vacina conjugada heptavalente. *J Pediatr* 2003;79:215-20.
50. Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade AL, Silvany-Neto AM, Daltro CH, Brandão MA et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *J Med Microbiol* 2008; 57: 185-9.
51. Laval CB, de Andrade AL, Pimenta FC, de Andrade JG, de Oliveira RM, Silva AS et al. Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(1): 50-55.
52. Ferreira LLM, Carvalho ES, Berezin EN, Brandileone MC. Colonização e resistência antimicrobiana e *Streptococcus pneumoniae* isolado em nasofaringe de crianças com rinfaringite aguda. *J Pediatr* 2001; 77:227-34.
53. Rey LC, Wolf B, Moreira JLB, Verhoef J, Farhat CK. *S. pneumoniae* isolados da nasofaringe de crianças sadias e com pneumonia: taxa de colonização e susceptibilidade aos antimicrobianos *J Pediatr* 2002; 78:105-12.
54. Berezin EN, Cardenuto MD, Otsuka M, Ferreira LL, Guerra ML, Brandileone MC, et al. Avaliação do uso de isolados de *S. pneumoniae* de swab de nasofaringe para avaliar resistência bacteriana em crianças de S. Paulo. *Rev Paul Pediatr* 2003;21:179-85.

55. Greenberg D. The shifting dynamics of pneumococcal invasive disease after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine: toward the new pneumococcal conjugated vaccines. *Clin Infect Dis* 2009; 49:213–215.
56. Brandileone MC, Casagrande ST, Guerra ML, Zanella RC, Andrade AL, Di Fabio JL. Increase in numbers of beta-lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. *J Med Microbiol* 2006; 55 (Pt 5):567–574.
57. Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa Jr.V, Brandileone MCC et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine* 2012;30:1901- 1909.
58. Melander E, Hansson H-BI, Mölsted S, Persson K, Ringberg H. Limited Spread of Penicillin-Nonsusceptible Pneumococci, Skåne County, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(6): 1082–1087.
59. Ramos, J. T. Saavedra, J. Ruiz-Contreras, J., Bravo, J., Sanz, F., Noriega, A. Invasive Antibiotic-Resistant *Streptococcus Pneumoniae* in Children in Madrid. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 179-270.
60. Farhat CK, Cintra OAL, Tregnaghi MW. Vacinas e o trato respiratório – o que devemos saber? *J Pediatr* 2002; 78(2):195-204.
61. Arditi M & Yogev R. Common etiologic agents of bacterial meningitis. In: *The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases*. Shulman, S.T.; Phair, J.P.; Peterson, L.R. & Warren, J.R. 5th edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, USA, p. 310-315, 1997.
62. Mantese OC, Paula A, Almeida VV P, Aguiar PADF, Wolkers PCB, Alvares JR et al. Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do pneumococo em crianças: análise de 9 anos. *J Pediatr* 2009; 85(6):495-502.
63. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization–WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82: 93–104.
64. Bricks LF. Vacina anti-pneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recente avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica – Atualização, *J. Pediatr* 1994; v. 70, n. 2, p. 75-81.
65. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270(15):1826-1831.
66. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (ed) *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1999; pp 553–608.
67. Ministério da Saúde Programa Nacional de Imunização. http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Set/23/livro_40anos_pni_web.pdf. Acessado em 16_10_2012
68. Oselka G. Prevenção da doença pneumocócica no Brasil. *J. Pediatr* 2003;79(3): 195-196.

69. Klugman KP, Koornhof HJ. Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal isolates from cerebrospinal fluid or blood, 1979-1986. *J Infect Dis* 1988; 158:959-64.
70. Feigin R & Byington C. Pneumococcal Infections In: Behrman RE - Nelson Textbook of Pediatrics, 14.ed, Philadelphia, W B Saunders Company 1992. p.710.
71. Harrison LH. Prospects for Vaccine Prevention of Meningococcal Infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(1):142-164.
72. Brandileone MC, de Andrade AL, Di Fabio JL, Guerra ML, Austrian R. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphases on meningites. *J Infect Dis* 2003; 187:1206-12.
73. Eskola J, Antilla M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:543-51.
74. Echániz-Avilés, I. G.; Solórzano-SANTOS, F. Meeting the challenge: Prevention of pneumococcal disease with conjugate vaccine. *Salud Pública Méx.* 2001;43(4):352-367.
75. Moretti GRF, Pereira JL, Sakae TM, da Silva RM. Vacina pneumocócica: histórico, indicações clássicas e efeitos indiretos. *Pulmão RJ* 2007; 16(2-4): 91-96.
76. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different Neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: S77-S88.
77. Scott JAG. The preventable burden of pneumococcal disease in the developing world. *Vaccine* 2007; 25(13):2398-405.
78. Clarke SC, Jefferies JM, Smith AJ, McMenemy J, Mitchell TJ, Edwards GFS. Potential impact of conjugate vaccine on the incidence of invasive pneumococcal disease among children in Scotland. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1224-1228.
79. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1105-7.
80. Kaye P, Malkani R, Martin S, Slack M, Trotter C, Jit M, et al. Invasive pneumococcal disease (IPD) in England & Wales after 7-valent conjugate vaccine (PCV7); potential impact of 10 and 13-valent vaccines. Presented at The 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, 9-13 June 2009, Brussels.
81. Shakir E, Cameron C, Denham B, McMenemy J. Respiratory and immunisation quarterly report. *HPS Wkly Rep* 2009; 43: 407-408.
82. Rückinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Association of serotype of Streptococcus pneumoniae with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:118-22.

83. Foster D, Walker AS, Paul J, Griffiths D, Knox K, Peto TE, et al. Reduction in invasive pneumococcal disease following implementation of the conjugate vaccine in the Oxfordshire region, England. *J Med Microbiol* 2011; 60(Pt 1):91–97.
84. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1013–19.
85. Flannery B, Schrag S, Bennett NM, Lynfield R, Harrison LH, Reingold A, et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. *JAMA* 2004; 291:2197-203.
86. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomized trial. *Lancet* 2003; 362:355-61.
87. Hennessy TW, Singleton RJ, Bulkow LR, Bruden DL, Hurlburt DA, Parks D, et al. Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on invasive disease, antimicrobial resistance and colonization in Alaska Natives: progress towards elimination of a health disparity. *Vaccine* 2005; 23:5464-73.
88. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348:1737–46.
89. Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ* 2005; 173:1149-51.
90. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009; 360:244–256.
91. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369:1179–1186.
92. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, Martin SW, LaFleur B, Mitchel E et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007; 119:707–15.
93. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006; 118:865– 873.
94. Kyaw M, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354:1455–63.
95. Lehmann D, Willis J, Moore HC, Giele C, Murphy D, Keil AD et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in aboriginal and non-aboriginal western

Australians from 1997 through 2007 and emergence of nonvaccine serotypes. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1477–86.

96. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2008; 46:174–82.

97. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska Native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007; 297:1784–92.

98. Muñoz-Almagro C, Esteva C, de Sevilla MF, Selva L, Gene A, Pallares R. et al. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect* 2009; 59:75–82.

99. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the Intermountain West: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis* 2005; 41:21–9.

100. Long SS. Capsules, clones, and curious events: pneumococcus under fire from polysaccharide conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2005; 41:30–4.

101. Calbo E, Garau J. Invasive pneumococcal disease in children: changing serotypes and clinical expression of disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1821–3

102. Sandgren A, Sjostrom K, Olsson-Liljequist B, Christensson B, Samuelsson A, Kronvall G, et al. Effect of clonal and serotype-specific properties on the invasive capacity of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2004;189:785–96.

103. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:250–4.

104. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:951-8.

105. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002; 185:927-36.

106. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis* 2005; 192:367–76.

107. Huang SS, Hinrichsen VL, Stevenson AE, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Pelton SI, et al. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children. *Pediatrics* 2009; 124:e1–11.

108. Dunais B, Bruno-Bazureault P, Carsenti-Dellamonica H, Touboul P, Pradier C. A decadelong surveillance of nasopharyngeal colonisation with *Streptococcus pneumoniae* among children attending day-care centres in south-eastern France: 1999-2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:837–843.
109. Spijkerman J, van Gils EJM, Veenhoven RH, Hak E, Yzerman F, van der Ende A, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* 3 years after start of vaccination program, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:584–591.
110. Vestrheim DF, Hoiby EA, Aaberge IS, Caugant DA. Impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on carriage among children in Norway. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17:325–334.
111. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:485-9.
112. Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, Minion J, Garg S, Kellner JD. et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* pre and postseven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000–2006. *Vaccine* 2009; 27:3553–3560.
113. Vila-Corcoles A, Bejarano-Romero F, Salsench E, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Gomez-Bertomeu F et al. Drug-resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates among Spanish middle aged and older adults with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2009; 9:36.
114. Vallès X^a, Marcos A, Pinart M, Piñer R, Marco F, Mensa JM et al. Hospitalized community-acquired pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae*: has resistance to antibiotics decreased? *Chest* 2006; 130:800–806.
115. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1341-8.
116. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1139-46.
117. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med* 2006; 144:1-9.
118. Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti JP, Grijalva CG. Changing Epidemiology of Pneumococcal Meningitis after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine in the United States. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1664–72.

119. Simonsen L, Taylor RJ, Young-Xu Y, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio* 2011; 2: e 00309–00310.
120. Jardine A, Menzies RI, McIntyre PB. Reduction in hospitalizations for pneumonia associated with the introduction of a pneumococcal conjugate vaccination schedule without a booster dose in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(7): 607e12.
121. Madhi SA, Klugman KP. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med* 2004; 10:811-3.
122. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Mirete C, Soldán B, Padilla S, et al. Community-acquired pneumonia of mixed etiology: prevalence, clinical characteristics, and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:377-83.
123. Shafinoori S, Ginocchio CC, Greenberg AJ, Yeoman E, Cheddie M, Rubin LG. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:10-6.
124. Durando P, Crovari P, Ansaldi F, Sticchi L, Sticchi C, Turello V, et al.; Collaborative Group for Pneumococcal Vaccination in Liguria. Universal childhood immunisation against *Streptococcus pneumoniae*: the five-year experience of Liguria Region, Italy. *Vaccine* 2009; 27:3459–3462.
125. Stamboulidis K, Chatzaki D, Poulakou G, Ioannidou S, Lebessi E, Katsarolis I, et al. The impact of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on the epidemiology of acute otitis media complicated by otorrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:551–555.
126. de Wals PD, Carbon M, Sévin E, Deceuninck G, Ouakki M. Reduced physician claims for otitis media after implementation of pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:e271–e275.
127. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics* 2008; 121: 253–260.
128. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 829–833.
129. McEllistrem MC, Adams J, Mason EO, Wald ER. Epidemiology of acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* before and after licensure of the 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2003; 188: 1679–1684.
130. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344:403–409.
131. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, Marinelli P, Angelillo IF. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123:e1103–e1110.

132. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295:1668–74.
133. Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M, Johnson HL. The Worldwide Impact of the Seven-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:501-8.
134. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:893–97.
135. Porat N, Arguedas A, Spratt BG, Treffer R, Brilla E, Loaiza C, et al. Emergence of penicillin nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2004; 190: 2154-61.
136. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B, et al. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis* 2005; 192:1988-95.
137. Black S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology: potential for misinterpretation. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:301–303.
138. Jefferies J M, Smith AJ, Edwards GFS, McMenamin J, Mitchell TJ, Clarke SC. Temporal analysis of invasive pneumococcal clones from Scotland illustrates fluctuations in diversity of serotype and genotype in the absence of pneumococcal conjugate vaccine. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 87–96.
139. Kirkham LAS, Jefferies JMC, Kerr AR, Jing Y, Clarke SC, Smith A et al. Identification of invasive serotype 1 pneumococcal isolates that express nonhemolytic pneumolysin. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 151–159.
140. Gladstone RA, Jefferies JM, Faust SN, Clarke SC. Continued control of pneumococcal disease in the UK – the impact of vaccination. *J Medical Microbiol* 2011; 60: 1–8.
141. Cheung YB, Zaman SM, Nsekpong ED, Van Beneden CA, Adegbola RA, Greenwood B et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian children who participated in a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine trial and in their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:990–995.
142. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180:1171–6.
143. Obaro SK, Adegbola RA, Chang I, Banya WA, Jaffar S, Mcadam KW et al. Safety and immunogenicity of a nonavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 administered simultaneously but in a separate syringe with diphtheria, tetanus and pertussis vaccines in Gambian infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:463–469.

144. O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, Bronsdon M, Weatherholtz R, Reid R et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. *J Infect Dis* 2007; 196:1211–1220.
145. Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P. Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:1060–1064.
146. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005; 192:377–86.
147. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis* 2009; 199:776–85.
148. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995–1998: opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285:1729–35.
149. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:760–768.
150. Moore MR. Rethinking replacement and resistance. *J Infect Dis* 2009; 199:771–773.
151. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2000-2005: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasivos, 2000-2005. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2007/002). Washington: OPS; 2007.
152. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2006: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasivos, 2000-2005. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2008/001). Washington: OPS; 2008.
153. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2007: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasivos, 2000-2005. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2008/003). Washington: OPS; 2008.
154. Mantese OC, de Paula A, Almeida VVP, de Aguiar PADF, Wolkers PC B, Alvares JR, Almeida SCG, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years. *J Pediatr* 2009;85(6):495-502.

ANEXOS

Anexo 1.

Tabela 2.1. Perfil epidemiológico da incidência dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré (2007-2009) e pós-vacinação (2011/2012). Brasil, 2007 a 2012.

Tabela 2.1. Características na incidência dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2012), Brasil, 2007 a 2012.									
Faixa Etária	Pré-vacina (2007-2009) N=967	Pós-vacina 2011 N=192				Pós-vacina 2012 N=152			
	Taxa	Taxa	RR	<i>p</i>	Redução	Taxa	RR	<i>p</i>	Redução
≤ 2 anos	3,41	2,34	0,69	0,000	31%	1,84	0,54	0,000	46%
< 6 meses	8,02	8,17	1,02	0,945		5,74	0,72	0,028	28%
6-11 meses	7,83	2,58	0,33	0,000	67%	1,92	0,24	0,000	76%
12 meses	2,14	0,77	0,36	0,000	64%	0,95	0,44	0,000	56%
24 meses	0,83	0,76	0,92	0,890		0,68	0,83	0,623	

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Tabela 2.2 Perfil epidemiológico da mortalidade dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré (2007-2009) e pós-vacinação (2011/2012). Brasil, 2007 a 2012.

Tabela 2.2. Características na mortalidade dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2012), Brasil, 2007 a 2012.									
Faixa Etária	Pré-vacina (2007-2009) N=967	Pós-vacina 2011 N=192				Pós-vacina 2012 N=152			
	Taxa	Taxa	RR	<i>p</i>	Redução	Taxa	RR	<i>p</i>	Redução
≤ 2 anos	1,17	0,80	0,69	0,020	31%	0,40	0,34	0,000	66%
< 6 meses	2,51	2,87	1,14	0,650		1,25	0,50	0,024	50%
6-11 meses	2,95	0,79	0,27	0,000	73%	0,46	0,16	0,000	84%
12 meses	0,74	0,33	0,45	0,053	55%	0,22	0,30	0,008	70%
24 meses	0,25	0,22	0,88	0,980	12%	0,11	0,43	0,335	57%

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Anexo 2.

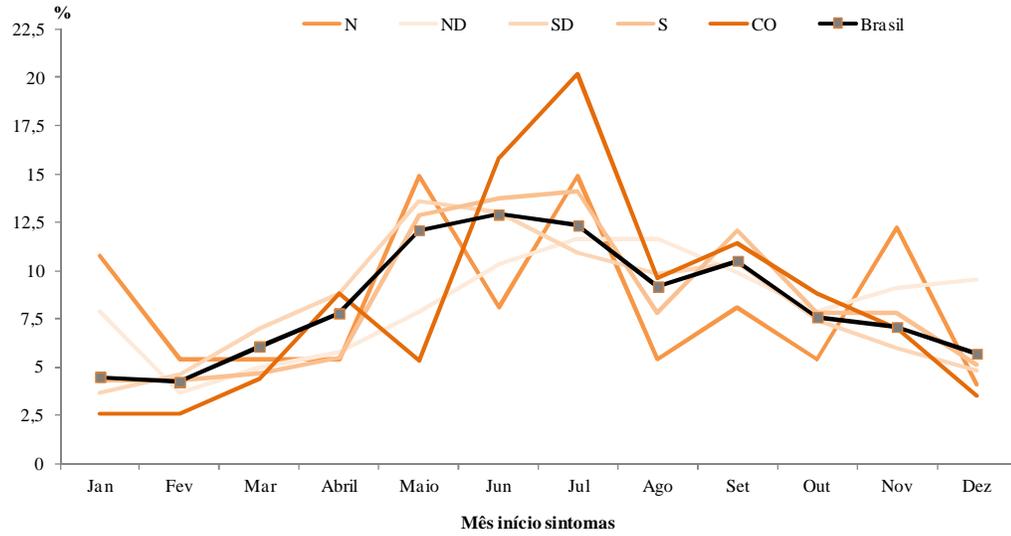


Figura 2. Distribuição dos casos de meningite pneumocócica por Região e País segundo mês de início dos sintomas. Brasil, 2007 a 2012.

Anexo 3. Parecer do comitê de ética



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: **178/12**

Título do Projeto: “Avaliação do impacto da vacina pneumocócica conjugada 10 valente nos casos de Meningite Pneumocócica em crianças”

Pesquisador Responsável: Indianara Maria Grandó

Data de Entrada: 08/11/12

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **178/12** com o título: “Avaliação do impacto da vacina pneumocócica conjugada 10 valente nos casos de Meningite Pneumocócica em crianças.”, analisado na 10ª Reunião Ordinária, realizada no dia 13 de novembro de 2012.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 14 de dezembro de 2012.


Prof. Nátan Monsóres
Coordenador do CEP-FS/UnB

Anexo 4. Confirmação de envio de artigo

26/09/13

Gmail - Novo artigo (CSP_1699/13)



Indianara Grando <indiamgrando@gmail.com>

Novo artigo (CSP_1699/13)

1 mensagem

Cadernos de Saude Publica <cadernos@ensp.fiocruz.br>
Para: indiamgrando@gmail.com

26 de setembro de 2013 10:37

Prezado(a) Dr(a). INDIANARA MARIA GRANDO:

Confirmamos a submissão do seu artigo "Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente na Meningite Pneumocócica em crianças no Brasil" (CSP_1699/13) para Cadernos de Saúde Pública. Agora será possível acompanhar o progresso de seu manuscrito dentro do processo editorial, bastando clicar no *link* "Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos", localizado em nossa página <http://www.ensp.fiocruz.br/csp>.

Em caso de dúvidas, envie suas questões através do nosso sistema, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Profª. Marília Sá Carvalho
Profª. Claudia Travassos
Profª. Claudia Medina Coeli
Editoras



Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Fundação Oswaldo Cruz
Rua Leopoldo Bulhões 1480
Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil
Tel.: +55 (21) 2598-2511, 2508 / Fax: +55 (21) 2598-2737
cadernos@ensp.fiocruz.br
<http://www.ensp.fiocruz.br/csp>

Anexo 5. Normas de publicação do periódico

Instruções para Autores

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuam ao estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins.

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos a CSP.

1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTE SEÇÕES:

1.1 - Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações);

1.2 - Artigos: resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.3 - Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);

1.4 - Debate: artigo teórico que se faz acompanhar de cartas críticas assinadas por autores de diferentes instituições, convidados pelas Editoras, seguidas de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.5 - Fórum: seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 12.000 palavras no total). Os interessados em submeter trabalhos para essa seção devem consultar o Conselho Editorial;

1.6 - Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva, em geral a convite das Editoras (máximo de 1.200 palavras);

1.7 - Questões Metodológicas: artigo completo, cujo foco é a discussão, comparação e avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.8 - Resenhas: resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras);

1.9 - Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.200 palavras e 1 ilustração);

2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

2.1 - CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no

processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 - Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.3 - Notas de rodapé e anexos não serão aceitos.

2.4 - A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

3. PUBLICAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 - Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 - Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaio Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.

3.3- As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- [Australian New Zealand Clinical Trials Registry \(ANZCTR\)](#)
- [ClinicalTrials.gov](#)
- [International Standard Randomised Controlled Trial Number \(ISRCTN\)](#)
- [Nederlands Trial Register \(NTR\)](#)
- [UMIN Clinical Trials Registry \(UMIN-CTR\)](#)
- [WHO International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#)

- FONTES DE FINANCIAMENTO

4.1 - Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 - Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 - No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

- CONFLITO DE INTERESSES

5.1 - Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

- **COLABORADORES**

6.1 - Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 - Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.

- **AGRADECIMENTOS**

7.1 - Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

- **REFERÊNCIAS**

8.1 - As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva¹). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos (Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos).

8.2 - Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 - No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

- **NOMENCLATURA**

9.1 - Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

- **ÉTICA EM PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

10.1 - A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsink

Instruções para Autores

(1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2 - Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

10.3 - Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

10.4 - Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

10.5 - O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

- PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

11.1 - Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>

11.2 - Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

11.3 - Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha? Clique aqui".

11.4 - Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

- ENVIO DO ARTIGO

12.1 - A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>

. O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o *link*

"Submeta um novo artigo".

12.2 - A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 - Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 - O título completo (nos idiomas Português, Inglês e Espanhol) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

12.5 - O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 - As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde **BVS**.

12.7 - *Resumo*. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo em Português, Inglês e Espanhol. Cada resumo pode ter no máximo 1.100 caracteres com espaço.

12.8 - *Agradecimentos*. Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 - Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 - Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 - O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

12.12 - O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 - O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 - Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

12.15 - *Ilustrações*. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 - Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse esse limite e também com os custos adicionais para publicação de figuras em cores.

12.17 - Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 - *Tabelas*. As tabelas podem ter até 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.19 - *Figuras*. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de Satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 - Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 - Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos

seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 - As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura.

12.23 - Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 - As figuras devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.25 - Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 - *Formato vetorial*. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 - *Finalização da submissão*. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

12.28 - *Confirmação da submissão*. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a secretaria editorial de CSP por meio do e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

- ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

13.1 - O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 - O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

- ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO

14.1 - Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://www.ensp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* "Submeter nova versão".

- PROVA DE PRELO

15.1 - Após a aprovação do artigo, a prova de prelo será enviada para o autor de correspondência por e-mail. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site:

Instruções para Autores

<http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>

15.2 - A prova de prelo revisada e as declarações devidamente assinadas deverão ser encaminhadas para a secretaria editorial de CSP por e-mail (cadernos@ensp.fiocruz.br) ou por fax +55(21)2598-2514 dentro do prazo de 72 horas após seu recebimento pelo autor de correspondência.