

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO

CARACTERIZAÇÃO DE CASOS E ÓBITOS DE MENINGITE
PNEUMOCÓCICA E IMPACTO DA VACINA PNEUMOCÓCICA
CONJUGADA 10-VALENTE NO BRASIL, 2007 A 2019.

Brasília-DF.
Outubro/2023.

CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO

CARACTERIZAÇÃO DE CASOS E ÓBITOS DE MENINGITE
PNEUMOCÓCICA E IMPACTO DA VACINA PNEUMOCÓCICA
CONJUGADA 10-VALENTE NO BRASIL, 2007 A 2019.

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Edgar Merchan-Hamann

BRASÍLIA-DF.

Outubro/2023.

CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO

CARACTERIZAÇÃO DE CASOS E ÓBITOS DE MENINGITE
PNEUMOCÓCICA E IMPACTO DA VACINA PNEUMOCÓCICA
CONJUGADA 10-VALENTE NO BRASIL, 2007 A 2019.

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília.

Aprovado em: 10/10/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Edgar Merchan-Hamann – (Presidente)
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Henry Maia Peixoto
Universidade de Brasília

Dr^a. Camile de Moraes
Ministério da Saúde

Suplente: Prof. Dr^a Elisabeth Carmen Duarte
Universidade de Brasília

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

de Miranda Ribeiro, Camilla
dC183c CARACTERIZAÇÃO DE CASOS E ÓBITOS DE MENINGITE
PNEUMOCÓCICA E IMPACTO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA
10-VALENTE NO BRASIL, 2007 A 2019. / Camilla de Miranda
Ribeiro; orientador Edgar Merchan-Hamann. -- Brasília,
2023.
112 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde Coletiva) --
Universidade de Brasília, 2023.

1. Streptococcus pneumoniae. 2. Meningite Pneumocócica.
3. Vacinas Pneumocócicas. I. Merchan-Hamann, Edgar , orient.
II. Título.

Agradecimentos

Ao meu esposo Carlos Henrique, aos meus pais Kerginaldo e Sandra e à minha irmã Nathália, aos quais serei eternamente grata pelo apoio, paciência e compreensão durante os meus momentos de ausência nas questões familiares.

Aos meus pais Kerginaldo e Sandra por terem me incentivado e proporcionado com muito esforço e dificuldade o meu acesso aos estudos.

Ao meu filho Mateus que está ainda a caminho no meu ventre, por alegrar os meus dias da minha família trazendo muito amor e esperança.

Ao meu orientador Edgar Merchan-Hamann pela paciência, disponibilidade para orientação e esclarecimentos de dúvidas necessárias para a realização desse trabalho.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade de Brasília pelo conhecimento compartilhado e pelas discussões durante o processo de aprendizado vivenciado durante as aulas remotas devido à pandemia da covid-19 e às aulas presenciais.

A todos que de alguma forma contribuíram na elaboração da presente pesquisa.

“Educação não transforma o mundo. Educação muda as pessoas. Pessoas mudam o mundo”.

Paulo Freire

RESUMO

Introdução: Esse trabalho teve como objetivo caracterizar os casos e óbitos de meningite pneumocócica, calcular a taxa letalidade e estimar o impacto da vacina pneumocócica conjugada 10-valente por meio dos coeficientes de incidência e mortalidade e sua distribuição espaço-temporal. Além disso, analisar as coberturas vacinais e a distribuição de sorotipos das cepas causadoras de DPI. **Métodos:** Utilizou-se dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações, livro Saúde Brasil (2019), Instituto Adolfo Lutz e Projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Definiu-se os períodos: pré-vacinal (2007-2019) e o pós-vacinal (2011 a 2013), (2014 a 2016) e (2017 a 2019). **Resultados:** No Brasil, observou-se redução de casos de meningite pneumocócica em < 01 ano, nos três triênios pós-vacina (11,5%, 10,6% e 8,2%, respectivamente). Em ≥ 60 anos, a proporção de casos correspondia a 9,4% antes da vacinação. Nos três triênios pós-vacinação, correspondeu a 13,4%, 16,4% e 19,7%, respectivamente. Nestas faixas etárias, observaram-se mudanças semelhantes nos óbitos. A taxa letalidade foi aproximadamente 29,0%, após a introdução da vacina, permanecendo elevada. No período pré e pós-vacinal, os casos concentraram-se no Sudeste (60,9%), onde foi registrado aumento na média do número de casos nos três períodos pós-vacinal (n=1.870) em relação ao período pré-vacinal (n=1.764). A incidência da MP no Brasil, por faixa etária e ano mostrou redução, de 59,1% entre < 01 ano e de 41,4% em crianças de um a quatro anos. No pós-vacinação, houve um decréscimo de 39,3% no coeficiente de mortalidade nas crianças de um a quatro anos. Entre os < 01 ano, reduziu 54,4%. Nos < 05 anos, a incidência e mortalidade foram maiores em estados das regiões Sudeste e Sul; no restante houve redução gradativa no período pós-vacinação. As coberturas vacinais mantiveram-se abaixo da meta (95%), exceto em 2016 e 2018. Redução dos sorotipos vacinais da VPC-10 e aumento do sorotipo 19A (n=339), seguida do sorotipo 3 (n=96) no período pós-vacinação. **Conclusão:** No período pós-vacinal observaram-se as seguintes mudanças: o deslocamento dos casos e óbitos para as faixas etárias mais avançadas, manutenção dos elevados níveis de letalidade e redução do número de casos em todas regiões com exceção do Sudeste.VPC-10 no Brasil mostrou-se efetiva contra a doença invasiva causada por sorotipos vacinais em < 05 anos. Entretanto, houve aumento de sorotipos não vacinais sendo que o 19A e outros sorotipos adicionais poderiam ser controlados mediante o uso de VPCs de espectro mais amplo. Considera-se urgente o aumento das coberturas vacinais e recomenda-se a implantação de uma vigilância ativa laboratorial sentinela que consiga monitorar sistematicamente a circulação dos diversos sorotipos no país.

Palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*; Meningite Pneumocócica; Vacinas Pneumocócicas.

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to characterize the cases and deaths of pneumococcal meningitis, calculate the lethality rate and estimate the impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine through the incidence and mortality coefficients and their space-time distribution. In addition, we will analyze vaccination coverage and serotype distribution of the strains that cause IMD. **Methods:** Data from the Notifiable Disease Information System, the National Immunization Program Information System, the book Saúde Brasil (2019), Instituto Adolfo Lutz and projections from the Brazilian Institute of Geography and Statistics were used. The periods were defined: pre-vaccination (2007-2019) and post-vaccination (2011 to 2013), (2014 to 2016) and (2017 to 2019). **Results:** In Brazil, there was a reduction in cases of pneumococcal meningitis in < 01 year, in the three post-vaccination periods (11.5%, 10.6% and 8.2%, respectively). In ≥ 60 years, the proportion of cases corresponded to 9.4% before vaccination. In the three post-vaccination periods, it corresponded to 13.4%, 16.4% and 19.7%, respectively. In these age groups, we will observe similar changes in deaths. The lethality rate was approximately 29.0% after the introduction of the vaccine, remaining high. In the pre- and post-vaccination period, cases were concentrated in the Southeast (60.9%), where an increase in the average number of cases was recorded in the three post-vaccination periods (n=1,870) in relation to the pre-vaccination period (n=1,764). The incidence of PM in Brazil, by age group and year, showed a reduction of 59.1% among children aged < 01 years and 41.4% in children aged between one and four years. Post-vaccination, there was a 39.3% decrease in the mortality rate in children aged one to four years. Among those < 01 year, harmful 54.4%. In those aged < 05 years, the incidence and mortality were higher in the states of the Southeast and South; in the rest, there was a gradual reduction in the post-vaccination period. Vaccine coverage remained below the target (95%), except in 2016 and 2018. Reduction in vaccine serotypes of PCV-10 and increase in serotype 19A (n=339), followed by serotype 3 (n=96) in the period post-vaccination. **Conclusion:** In the post-vaccination period, the following changes were observed: the displacement of cases and deaths to more advanced age groups, maintenance of high levels of lethality and reduction in the number of cases in all regions with the exception of the Southeast. VPC-10 in Brazil it was shown to be effective against invasive disease caused by vaccine serotypes in <05 years. However, there was an increase in non-vaccine serotypes and 19A and other additional serotypes could be controlled through the use of broader spectrum VPCs. It is considered urgent to increase vaccination coverage and it is recommended to implement active sentinel laboratory surveillance that can systematically monitor the circulation of the different serotypes in the country.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; Pneumococcal Meningitis; Pneumococcal Vaccines; pneumococcal meningitis; Pneumococcal Vaccines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema de vacinação com VPC13 e VPP23 para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações de 1 a 8.	35
Figura 2	Esquema recomendado para transição de vacina VPC10 para VPC13, conforme número de doses de VPC10 previamente recebidos nas indicações de 1 a 8.	35
Figura 3	Esquema inicial de vacinação com VPC13 e VPP23 para crianças a partir de 5 anos de idade, adolescentes e adultos, segundo situação de risco.	35
Figura 4	Linha do tempo das vacinas pneumocócicas disponíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro.	36
Figura 5	Distribuição dos casos confirmados, óbitos, taxa de letalidade e coeficiente de incidência de meningite pneumocócica no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.	45
Figura 6	Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, por faixa etária, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.	47
Figura 7	Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, por mês de início de sintomas, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10. Brasil, 2007 a 2019.	47
Figura 8	Distribuição dos óbitos de meningite pneumocócica no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.	52
Figura 9	Taxa de letalidade de meningite pneumocócica no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação	54

(2011-2019) da VPC10, por faixa etária, Brasil, 2007 a 2019.

- Figura 10** Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica e coeficiente de incidência, por faixa etária, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019. 55
- Figura 11** Coeficiente de incidência de meningite pneumocócica, por faixa etária, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019. 56
- Figura 12** Distribuição dos óbitos por meningite pneumocócica e coeficiente de mortalidade, por faixa etária, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019. 56
- Figura 13** Coeficiente de incidência de meningite pneumocócica em menores de cinco anos de idade, por Unidade Federativa de residência, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019. 58
- Figura 14** Coeficiente de mortalidade de meningite pneumocócica em menores de cinco anos de idade, por Unidade Federativa de residência, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019. 60
- Figura 15** Coberturas vacinais no período pós-vacinação (2011-2019) da VPC10 em menores de um ano de idade e de um ano de idade, Brasil, 2011 a 2019. 61
- Figura 16** Coberturas vacinais da VPC10 no período pós-vacinação (2011-2019), em menores de cinco anos de idade, por Unidade Federativa de residência, Brasil, 2011 a 2019. 63

Figura 17 Distribuição dos sorotipos capsulares vacinais das cepas 64
invasivas em crianças menores de cinco anos de idade
no período pós-vacinação (2011-2019) da VPC10,
Brasil, 2013 a 2019.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, por sexo, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019	46
Tabela 2	Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, por critério de confirmação, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10. Brasil, 2007 a 2019.	48
Tabela 3	Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, por critério de confirmação, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10. Brasil, 2007 a 2019.	49
Tabela 4	Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, por região e Unidade Federativa de residência, Brasil, 2007 a 2019.	50
Tabela 5	Distribuição dos óbitos por meningite pneumocócica, por sexo, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.	51
Tabela 6	Distribuição dos óbitos de meningite pneumocócica no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, por região e Unidade Federativa de residência, Brasil, 2007 a 2019.	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BR	Brasil
CEP/FS-UNB	Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília
CIM	Concentração inibitória mínima
CRIE	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais
CV	Cobertura vacinal
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DBC	<i>Data Base Compact</i>
DBF	<i>Data Base Format</i>
DF	Distrito Federal
DPI	Doença Pneumocócica Invasiva
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de desenvolvimento humano
GM/MS	Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde
GSK	GlaxoSmithKline Biologicals
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MB	Meningite Bacteriana
MP	Meningite Pneumocócica
MS	Ministério da Saúde
OMA	Otite Média Aguda
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
qPCR	Reação em cadeia polimerase em tempo real
VPCs	Vacinas pneumocócicas conjugadas
VPC7	Vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)
VPC10	Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)
VPC13	Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)
VPC15	Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)
VPP23	Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)

SUMÁRIO

1. Introdução	16
2. Revisão bibliográfica	19
2.1 Agente etiológico	19
2.2 Sorotipos	21
2.3 Colonização	21
2.4 Modo de transmissão, período de incubação e período de transmissibilidade	22
2.5 Sazonalidade	23
2.6 Susceptibilidade/fatores de risco	23
2.7 Manifestações clínicas	23
2.8 Diagnóstico	24
2.9 Tratamento	26
2.10 Resistência antimicrobiana	26
2.11 Complicações/sequelas	27
2.12 Magnitude	27
2.13 Vacinação	28
2.13.1 Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica): VPP23	29
2.13.2 Vacina pneumocócica 7-valente (conjugada): VPC7	31
2.13.3 Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada): VPC10	32
2.13.4 Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada): VPC13	34
2.13.5 Linha do tempo: vacinas pneumocócicas disponíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro	36
2.14 Vigilância Epidemiológica	36
3. Objetivos	38
4.1 Objetivo Geral	38

4.2 Objetivos Específicos	38
4. Métodos	38
4.1 Pergunta de pesquisa	38
4.2 Desenho do estudo	39
4.3 Local, população, período de estudo e definições	39
4.4 Fonte e coleta de dados	40
4.5 Análise e processamento de dados	41
4.6 Variáveis de interesse	43
5.4 Aspectos éticos	43
5. Resultados	43
6. Discussão	64
7. Conclusão	71
Referências	72
Anexos	97
Anexo A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.	97
Anexo B - Comprovante de submissão de artigo à revista The Journal of Infection in Developing Countries.	112

1. INTRODUÇÃO

A meningite pneumocócica (MP) consiste em uma das formas da doença pneumocócica invasiva (DPI), sendo uma infecção grave causada pela bactéria gram-positiva *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo). A transmissão geralmente ocorre de pessoa a pessoa por meio de gotículas e secreções da nasofaringe. O período de incubação varia de 2 a 4 dias (LETTA *et al.*, 2018). Este microrganismo possui mais de 90 sorotipos e a nasofaringe do ser humano é o seu principal reservatório (DAVIS, 2017). Os sorotipos diferem em virulência, invasibilidade e habilidade para adquirir resistência às drogas e sua distribuição na população difere entre as faixas etárias. Compreender as características epidemiológicas da meningite pneumocócica na população é relevante para o desenho e avaliação de estratégias de prevenção (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MICROBIOLOGIA, 2011).

A colonização nasofaríngea pelo pneumococo é um passo obrigatório inicial na progressão e desenvolvimento de DPI, que se conclui quando as barreiras imunológicas e naturais do ser humano infectado são ultrapassadas (EL-NAWAWY *et al.*, 2015). O pneumococo é isolado em 5 a 10% dos adultos saudáveis e de 20 a 40% das crianças saudáveis. Os indivíduos colonizados pelo *S.pneumoniae*, assintomáticos ou não, são responsáveis pela disseminação da bactéria (MEDEIROS, 2015). Todos os indivíduos são susceptíveis à meningite pneumocócica, porém fazem parte dos grupos de risco as crianças menores de cinco anos, idosos de 60 anos de idade ou mais, pessoas com deficiência imunológica, indivíduos com comorbidades, infecção viral recente e indígenas de etnias diversas (BRASIL, 2022a; GRANDO, 2013). A MP é predominante durante o inverno e começo da primavera, época em que as infecções respiratórias são mais prevalentes (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2019).

O diagnóstico laboratorial específico da meningite pneumocócica é feito por meio das técnicas de cultura, reação em cadeia polimerase em tempo

real (qPCR) e aglutinação pelo látex. A cultura é considerada padrão ouro para o diagnóstico da doença (GRANDO, 2013).

As vacinas são as principais formas de prevenção contra o pneumococo. No Brasil, em 2010, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) introduziu a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (VPC10) no Calendário Nacional de Vacinação, para crianças na faixa etária entre dois meses a menores de cinco anos de idade, cuja composição inclui os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F; No Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) está disponível a vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) (VPP23) para pacientes de risco (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2022a; HIROSE; MALUF; RODRIGUES, 2015). Em 2019, Vacina Pneumocócica 13-Valente (conjugada) (VPC13) foi incluída no CRIE também para pacientes que fazem parte do grupo de risco (BRASIL, 2018). Entre 2000 a 2010, os sorotipos circulantes identificados foram: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F e outros sorotipos que não estão presentes nas vacinas. A cobertura vacinal (CV) da VPC10 para os menores de um ano, estava abaixo da meta preconizada (95,0%) entre 2011 a 2018, mantendo-se entre 80,0% e 95,0%. Para a dose de reforço, nas crianças de um ano, as CVs foram mais baixas, ficando entre 65,2% e 93,1%. (BRASIL, 2019b).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a incidência global anual de MP é de 1 a 2 casos/100.000 habitantes (LETSA *et al.*, 2018). No Brasil, Após a introdução da VPC10 em lactentes a partir de 2010, observou-se redução dos coeficientes de incidência de meningite pneumocócica, passando de 0,58 caso/100.000 hab., média do período anterior a VPC10 (2007-2010), para 0,47 caso/100 mil hab., média dos últimos quatro anos (2015-2018). A taxa de letalidade média do período foi de 32,0%, e variou entre 29,0% e 35,0% (BRASIL, 2019b).

A meningite pneumocócica faz parte da Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória. A vigilância da MP está estabelecida e é realizada dentro do escopo da vigilância epidemiológica nacional das meningites, em âmbito nacional, e ocorre de forma passiva, sendo notificados todos os casos suspeitos de meningite em geral (GRANDO, 2013).

Alguns fatores como: técnicas laboratoriais, uso prévio de antibióticos à suspeita de meningite, falta de recursos (materiais e humanos) e desempenho do serviço de vigilância epidemiológica impossibilitam a identificação do agente etiológico da doença e, conseqüentemente, podem impactar na correta classificação dos casos de meningite (COSTA, 2011). Os casos são notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) por meio do preenchimento da Ficha de Investigação de Meningite pelos profissionais de saúde. Atualmente, o sistema utilizado para registro das notificações de casos suspeitos de meningite é o SINAN Net (GRANDO, 2013; BRASIL, 2007).

As meningites, particularmente as de etiologia bacteriana, apresentam particularidades, tais como: gravidade, necessidade de hospitalização e quadro clínico sugestivo. Por este motivo, deveriam ser objeto de identificação fácil e registro eficiente pelos sistemas de informação. Apesar dessas características e do caráter compulsório da notificação, os casos de meningite ainda são apenas parcialmente notificados aos serviços de vigilância epidemiológica. (CÔRTEZ, 2002; COSTA, 2011). Estudo realizado no Brasil demonstrou que a notificação das meningites nas regiões Norte e Nordeste, em 1995, foi inferior à média nacional, e também menor que as das regiões Sul e Sudeste. Sugeriu-se que estas diferenças possam ser explicadas pela subnotificação, não expressando a ocorrência real da doença (MERCHAN-HAMANN, 1997; COSTA, 2011).

A caracterização do perfil epidemiológico e a distribuição espaço-temporal dos casos de MP no Brasil nos períodos pré e pós-implantação da VPC10 no Calendário Nacional de Vacinação, poderão subsidiar ações estratégicas relacionadas à vigilância epidemiológica e imunização. Não foram encontrados estudos sobre a distribuição espaço-temporal dos casos de meningite pneumocócica em todo território brasileiro.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Agente etiológico

O *Streptococcus pneumoniae* foi descoberto de forma independente por Pasteur e Sternberg em 1881, pertencente ao gênero *Streptococcus spp.* e a família *Streptococcaceae*, é uma bactéria Gram-positiva, extracelular, capsulada, anaeróbia facultativa e normalmente apresenta morfologia de cocos arranjados aos pares. Causa, em crianças a adultos, a doença pneumocócica invasiva (meningite, bacteremia, pneumonia e sepse), e doenças não invasivas (pneumonia não bacterêmica e otite média aguda - OMA). Entre etiologias bacterianas, o pneumococo é uma das causas mais comuns de meningite e está associado a elevadas taxas de morbidade e mortalidade principalmente entre crianças menores de cinco anos de idade e idosos. (ALMEIDA, 2018; CASSIOLATO, 2019; BRANDILEONE *et al.*, 2018; GUZMAN-HOLST *et al.*, 2022; OLIVEIRA *et al.*, 2019; CACERES *et al.*, 2018; LUNDGREN *et al.*, 2018; PLOTKIN *et al.*, 2018; KOELMAN, BROUWER, VAN DE BEEK, 2020; IWATA *et al.*, 2021; BRANDILEONE *et al.*, 2019; CHANG *et al.*, 2022).

A patogenicidade da bactéria é causada principalmente pela resposta do hospedeiro do que apenas pela toxicidade do micro-organismo. A virulência do pneumococo tem sido atribuída a várias estruturas, estando a maioria delas situadas na superfície do microrganismo. Um grupo de fatores como a cápsula e proteínas, provê a resistência à fagocitose e assim promove o escape do pneumococo das defesas do hospedeiro. Outros fatores, incluindo componentes da parede celular e a toxina intracelular pneumolisina, estão envolvidos principalmente na inflamação causada pela infecção (ALMEIDA, 2018; ALVES *et al.*, 2021; OLIVEIRA, 2007).

Em adição aos polissacarídeos capsulares, a expressão de determinadas proteínas também contribui para virulência do pneumococo, com atividades antifagocíticas e dispersão do microrganismo em sítios

específicos de infecção no hospedeiro como pulmões, ouvido médio e líquido. São elas: hialuronidase, pneumolisina, autolisina, neuraminidases, proteína pneumocócica A de aderência, proteína pneumocócica C de superfície e a proteína pneumocócica A de superfície (OLIVEIRA, 2007).

A cápsula polissacarídica representa um dos mais importantes fatores de virulência pneumocócica. Apresenta alto grau de variação antigênica e é um antígeno empregado na composição de vacinas (OLIVEIRA, 2007). A habilidade para regular a quantidade da produção de cápsula é muito importante para a sobrevivência do pneumococo nos diferentes habitats do hospedeiro. Esse microrganismo apresenta fenótipos coloniais diferentes de acordo com a quantidade de cápsula produzida. O fenótipo transparente que produz pequena quantidade de polissacarídeo capsular tem sido demonstrado como mais eficiente na colonização da superfície mucosa da nasofaringe e mais hábil em residir nesta superfície, enquanto o fenótipo opaco é mais virulento em infecções sistêmicas, onde há requerimento de expressão máxima de cápsula polissacarídica, que inibe a opsonização mediada por complemento. Grau de virulência foi previamente descrito correlacionado com a quantidade de cápsula produzida (OLIVEIRA, 2007).

A espessura da cápsula também influencia a exposição de outras estruturas importantes presentes na superfície do pneumococo, como as adesinas, que são requeridas durante a fase de colonização. Tem sido demonstrado *in vitro* que redução no nível de expressão de cápsula, aumenta a habilidade do pneumococo para aderir às células epiteliais (OLIVEIRA, 2007).

A cápsula polissacarídica também tem importância na resistência a antibióticos. Por motivos ainda não esclarecidos, alguns sorotipos capsulares possuem alta probabilidade de conter determinantes de resistência a antibióticos. Apesar desta forte associação entre padrão de resistência e tipos capsulares, genes que codificam sorotipos capsulares podem ser trocados entre cepas por transformação. Desta forma, há possibilidade de clones altamente resistentes, tornarem-se membros de sorogrupos que atualmente não são associados com resistência a multi-drogas (OLIVEIRA, 2007).

2.2 Sorotipos

A classificação do pneumococo em sorotipos é baseada na diversidade antigênica da cápsula polissacarídea, que circunda externamente a bactéria. Mais de 90 sorotipos de *S.pneumoniae* são conhecidos e apresentam diferenças em graus de agressividade, de resistência aos antibióticos, entre áreas geográficas, em relação às síndromes clínicas e também ao longo do tempo. Alguns sorotipos são mais relacionados a doenças e outros associados à condição de portador. A identificação dos sorotipos circulantes não tem impacto direto no tratamento, mas é essencial para a vigilância epidemiológica da doença pneumocócica, para auxiliar nas formulações de possíveis novos imunobiológicos e avaliar o impacto do uso dos mesmos (CASSIOLATO, 2019; COHEN *et al.*, 2016; LUNDGREN *et al.*, 2018; PLOTKIN *et al.*, 2018. KADIOGLU *et al.*, 2008; ALMEIDA, 2018).

A prevalência de um sorotipo colonizando a nasofaringe é inversamente correlacionada com a capacidade invasiva deste sorotipo, tais como os sorotipos 6A, 6B, 19F, 23F que tendem a colonizar mais frequentemente e manter o estado de portador por mais tempo; enquanto sorotipos mais invasivos, como 1, 4, 5, 7F tendem a colonizar com menos frequência e manter a colonização por menor tempo (ALVES *et al.*, 2021). Os sorotipos 14, 23F, 6B, 19A, 19F, 6A e 9V têm sido associados com resistência a antibióticos (OLIVEIRA, 2007).

2.3 Colonização

O pneumococo é um microrganismo que coloniza a nasofaringe humana (LOUGHRAN *et al.*, 2019; MUKERJI *et al.*, 2020). A colonização da nasofaringe é reconhecida como precursora da meningite pneumocócica e é necessária para a transmissão do pneumococo a outros indivíduos e pode colonização nasofaríngea que pode durar de semanas a meses (GUZMAN-

HOLST *et al.*, 2022; GARCIA *et al.*, 2013; ALVES *et al.*, 2021). O estado de portador assintomático permite que o pneumococo persista na população (LOUGHRAN *et al.*, 2019). A prevalência de estado de portador de *S. pneumoniae* é maior em crianças do que em adultos, com tendência crescente na taxa de colonização observada desde o nascimento até um a dois anos de idade (SUWANTIKA *et al.*, 2021). O pneumococo pode ser identificado em 15% dos adultos saudáveis e cerca de 65,0% entre crianças que frequentam instituições de ensino. No Brasil, a prevalência de portadores de pneumococo varia de 13,0% a 72,0%, dependendo da idade e presença de doenças associadas (MEDEIROS, 2015). No Brasil, os resultados de estudos entre crianças que frequentam creches diferem nas regiões geográficas, variando de 49,0% na região sudeste, 55,0% na região Nordeste e 36,0% na região Centro-Oeste. Quanto aos adultos saudáveis, acredita-se que as taxas variem de 5,0–10,0%; ainda que um estudo prévio realizado em uma comunidade na cidade de Salvador, Bahia, tenha mostrado prevalência de colonização de 15,0%. Este estudo também evidenciou colonização em 65,0% das crianças saudáveis (ALVES *et al.*, 2021; NEVES *et al.*, 2013; REY *et al.*, 2002; LAVAL *et al.*, 2006; LOUGHRAN *et al.*, 2019; REIS *et al.*, 2008).

2.4 Modo de transmissão, período de incubação e período de transmissibilidade

A transmissão do *S. pneumoniae* ocorre como resultado de contato pessoa a pessoa através de gotículas respiratórias. (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2019; BRUEGGEMANN *et al.*, 2021; SANCHEZ *et al.*, 2021). O período de incubação do *S.pneumoniae* pode variar de 1 a 3 dias (DOMACHOWSKE; SURYADEVARA, 2021; MIRRI *et al.*, 2019). O período de transmissibilidade da doença é desconhecido, mas presumivelmente a transmissão pode ocorrer enquanto o organismo aparece nas secreções respiratórias (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2019).

2.5 Sazonalidade

As meningites bacterianas, incluindo a meningite pneumocócica, são consideradas sazonais. No Brasil o predomínio dos casos ocorre durante o inverno (POBB *et al.*, 2013; SCHOSSLER *et al.*, 2012).

Na África Subsaariana, nos países que compõem o Cinturão da Meningite, os casos são mais numerosos durante a estação seca (novembro a abril), sugerindo uma tendência sazonal. Postula-se que o mecanismo para o aumento de casos de meningite bacteriana seja resultado de danos às defesas da mucosa do hospedeiro pelas condições ambientais extremas da estação seca nesta região (CRELLEN *et al.*, 2018).

2.6 Susceptibilidade e Fatores de risco

A susceptibilidade às infecções pelo *S.pneumoniae* é geral. Entretanto, os indivíduos que estão em maior risco de desenvolver DPI são: crianças menores de cinco anos de idade (especialmente menores de dois anos de idade e também com desmame precoce), idosos, tabagistas, doentes crônicos, imunocomprometidos, pessoas com baixo nível socioeconômico, residentes em locais com aglomeração e poluição ambiental. Quando associadas entre si e em faixas etárias de maior risco, tornam regiões com os menores índices de desenvolvimento humano (IDH) aqueles com maior incidência de doença pneumocócica. As taxas de incidência são mais altas em crianças pequenas e idosos. No entanto, antes dos três a seis meses de idade, essas infecções são incomuns, sendo os bebês parcialmente protegidos por anticorpos maternos (JOKINEN *et al.*, 2015; ALVARADO *et al.*, 2018; COHEN *et al.*, 2016, OLIVEIRA, 2019; LOUGHRAN *et al.*, 2019; POLKOWSKA, 2021).

2.7 Manifestações clínicas

A meningite pneumocócica manifesta-se com os seguintes sinais/sintomas: febre em associação com dores de cabeça, rigidez de nuca, irritabilidade, letargia, fotofobia e/ou vômitos (DOMACHOWSKE; SURYADEVARA, 2021).

2.8 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial para identificação do agente etiológico causador da meningite é de extrema importância para a vigilância epidemiológica e para as medidas de prevenção e controle. A identificação do agente etiológico pela cultura é considerada o exame padrão-ouro, pois permite a caracterização antigênica (sorogrupo/sorotipo/sorosubtipo), genética (genotipo/clone), e de resistência antimicrobiana. A cultura é considerada um exame padrão-ouro para o diagnóstico da MP. Apresenta uma sensibilidade e especificidade de cerca de 81,3% e 99,7%, respectivamente. Em relação a sua sensibilidade, essa pode variar conforme a etiologia bacteriana e aparenta reduzir com o uso prévio de antibióticos (SÃO PAULO, 2021; BATISTA; BARBOSA; DIAS, 2022; SILVA *et al.*, 2018).

O exame de aglutinação pelo látex detecta o antígeno bacteriano em amostras de LCR. Partículas de látex, sensibilizadas com antissoros específicos, permitem detectar o antígeno bacteriano nas amostras. Essa técnica, pode ocasionar resultado falso-positivo, em indivíduos portadores do fator reumático ou em reações cruzadas com outros agentes (BRASIL, 2022a). Essa técnica permite a detecção de bactérias causadoras de meningite, em menos de 15 minutos. É normalmente realizado em pacientes que apresentam suspeita e que fizeram o teste de coloração Gram e o exame de cultura de LCR, cujos resultados foram negativos. Seu uso é limitado, principalmente em pacientes em uso prévio de antibióticos (BATISTA; BARBOSA; DIAS, 2022). O teste de aglutinação pelo látex tem sensibilidade de 94,4% e a especificidade da reação é de 97,0% para o pneumococo (BRASIL, 2022a).

A bacterioscopia direta pode ser realizada a partir do LCR e de outros fluidos corpóreos normalmente estéreis e de raspagem de petéquias. A coloração do LCR pela técnica de Gram permite caracterizar morfológica e tintorialmente as bactérias presentes. A coloração de Gram do LCR é um método de diagnóstico, cuja porcentagem de resultados positivos varia conforme a bactéria analisada, 93% em *S. pneumoniae*. Dependendo das condições infraestruturais do ambiente em que o teste é realizado, a especificidade da coloração Gram é quase 100% (BRASIL, 2022a; BATISTA; BARBOSA; DIAS, 2022).

O exame quimiocitológico do líquido permite a contagem e o diferencial das células, as dosagens de glicose e proteínas, e deste modo, expressa a intensidade do processo inflamatório/infeccioso e orienta a suspeita clínica. O exame quimiocitológico não deve ser utilizado na conclusão do diagnóstico das meningites por sua baixa especificidade (SÃO PAULO, 2021).

A qPCR utiliza a combinação da técnica de amplificação e detecção em um único passo por meio da utilização de corantes fluorescentes, permitindo o acompanhamento da reação e a apresentação dos resultados de maneira mais rápida. Atualmente, o exame de qPCR é considerado específico e sensível para identificação de agentes etiológicos bacterianos, especialmente em pacientes que previamente receberam antibioticoterapia. Com essa técnica, mesmo se o paciente tiver recebido o tratamento imediato com antibióticos não ocorre interferência no resultado desse exame. Além disso, com essa técnica utiliza-se um menor volume do material biológico coletado (SILVA *et al.*, 2018). No Brasil, a descentralização da técnica de qPCR para os Lacen ocorreu no ano de 2010 (RIBEIRO; PERCIO; MORAES, 2019). Esse teste apresenta alta sensibilidade e especificidade, sendo respectivamente, 96,0 e 100,0% (BATISTA; BARBOSA; DIAS, 2022).

Para otimizar o desenvolvimento de novas vacinas, bem como monitorar a efetividade daquelas já existentes, é crucial o conhecimento da epidemiologia sorogrupo específica para o pneumococo e a sua associação aos tipos de doença. O monitoramento contínuo dos sorotipos é essencial

uma vez que os sorotipos causadores da doença podem ser modificados com o tempo (SANTOS, 2011).

A técnica de Quellung realiza a sorotipagem por meio de anticorpos monoclonais específicos para cada tipo capsular e a determinação é realizada pela observação do intumescimento capsular ao microscópio. Essa técnica continua sendo o padrão ouro para sorotipagem pneumocócica, porém possui algumas desvantagens: o alto custo do antissoro, a necessidade de técnicos treinados e a subjetividade da interpretação. Essas limitações restringem que essa técnica seja utilizada em alguns laboratórios de referência (SANTOS, 2011). Alternativamente, utiliza-se a técnica de PCR Multiplex para sorotipagem capsular do pneumococo, sendo muito mais simples e rápida e também com uma boa relação custo-benefício (RIOS, 2014).

2.9 Tratamento

As infecções causadas por *S. pneumoniae* requerem tratamento com antibióticos. Inicialmente é apropriada a utilização de tratamento preliminar (ainda sem comprovação etiológica) dependendo da localização e gravidade da infecção. Quando os resultados de cultura e suscetibilidade estão disponíveis, a terapia pode ser ajustada de acordo (DOMACHOWSKIE; SURYADEVARA, 2021). Se não tratada adequadamente, pode ser fatal na maioria dos casos (GUZIEJKO *et al.*, 2022).

2.10 Resistência antimicrobiana

A resistência do *S. pneumoniae* aos antimicrobianos, como betalactâmicos (penicilinas e cefalosporinas), trimetoprim-sulfametoxazol, macrolídeos e quinolonas é um importante problema de saúde pública no mundo e no Brasil. (OLIVEIRA *et al.*, 2021). A multirresistência é definida pela resistência a três ou mais classes de antimicrobianos. Este fenômeno foi descrito, para o pneumococo, inicialmente na África do Sul e atualmente existem relatos em todo mundo. Particularmente em países em que o uso de

antibióticos é amplo e indiscriminado, a presença de resistência constitui-se em relevante problema ao favorecer a colonização da nasofaringe com estas linhagens, e conseqüentemente gerando doença pneumocócica por cepas resistentes e também ao acarretar aumento da letalidade e dos custos do tratamento. Os sorotipos 14, 23F, 6B, 19A, 19F, 6A e 9V têm sido associados à não-susceptibilidade à penicilina (PALMEIRA, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2021; DOMINGUES, 2014; MEDEIROS, 2015).

A literatura aponta algumas medidas preventivas de resistência antimicrobiana aos antibióticos: evitar o uso indiscriminado de antibióticos; evitar o uso de antibióticos de largo espectro; padronização de condutas terapêuticas; mudança de práticas dos profissionais de saúde e da comunidade em relação aos antibióticos e vigilância epidemiológica (MARCH *et al.*, 2013).

Diante da crescente disseminação da resistência do pneumococo aos antibióticos, cresce o interesse na prevenção das infecções utilizando a vacinação (DOMINGUES, 2014).

2.11 Complicações/sequelas

Em até 58,0% dos sobreviventes ocorrem sequelas neurológicas permanentes, incluindo perda auditiva neurossensorial. As complicações agudas incluem convulsões, déficits neurológicos focais e coma, déficits cognitivos, transtorno convulsivo e atraso global no desenvolvimento. As taxas de letalidade são de aproximadamente 8,0% em crianças e 22,0% em adultos (DOMACHOWSKE; SURYADEVARA, 2021; CHANG *et al.*, 2022).

2.12 Magnitude

O *S. pneumoniae* é classificado pela OMS como um dos os 12 principais patógenos bacterianos que precisam de pesquisa prioritária. Infecções pneumocócicas invasivas ocorrem em todo o mundo. A incidência da doença e distribuição dos sorotipos infectantes diferem entre populações

e áreas geográficas. Globalmente, entre as crianças com menos de cinco anos de idade, estima-se que 14,5 milhões casos e 1 milhão de mortes por DPI cada ano. Em 2015, foram estimados 83.900 casos e 37.900 óbitos em crianças causadas por meningite pneumocócica mundialmente. Do total de óbitos causados por infecção pneumocócica, estima-se que a MP represente 12,0%. As taxas de letalidade são mais altas em países de baixa renda. A carga da doença é especialmente alta em grande parte da África, onde as condições de pobreza, desnutrição, e a falta de acesso aos cuidados de saúde contribuem para todas as causas de morbidade e mortalidade. Em 2015, as taxas de mortalidade por infecção pneumocócica em crianças com menos de 5 anos de idade ultrapassou 200 por 100.000 nas nações africanas do Chade, Somália e Angola. Os seis países relatando taxas de mortalidade entre 100 e <200 por 100.000, incluindo o Afeganistão, República Centro-Africana, República Democrática do Congo, Guiné, Níger, e Nigéria. Em Dakar, Senegal, as infecções pneumocócicas invasivas representavam 0,8% de todas as admissões, com 61,0% categorizadas como meningite e 29,0% como pneumonia. (DOMACHOWSKE; SURYADEVARA, 2021; OLIVEIRA, 2019; OLIGBU, 2019, FAYE *et al.*, 2019; CHANG *et al.*, 2022).

2.13 Vacinação

A vacina pneumocócica atualmente está disponível em duas versões: conjugada e polissacarídea. A diferença entre os dois imunobiológicos disponíveis se encontra no tipo de imunização conferida: a vacina polissacarídea baseia sua capacidade de imunização na cápsula de polissacarídeo do pneumococo (resposta imunológica dependente de células B). A vacina conjugada associa parte da cápsula de polissacarídeo do pneumococo com a toxina da difteria, do tétano ou com lipoproteína do *Haemophilus influenzae*, causando estimulação de resposta imunológica dependente de células T (memória imunológica a longo prazo) (DULLIUS *et al.*, 2017).

As vacinas pneumocócicas conjugadas (VPCs) são recomendadas para uso em todos os países pela OMS. Globalmente, a imunização de rotina contra o pneumococo mudou a epidemiologia da DPI causada pelos tipos de pneumococo incluídos na vacina, com um aumento dos tipos não vacinais. Portanto, o monitoramento dos sorotipos circulantes de *S. pneumoniae* após a introdução da vacina é importante para avaliar seu impacto. (FAYE *et al.*, 2019; BRANDILEONE *et al.*, 2018).

No Brasil, as vacinas pneumocócicas disponíveis atualmente são: VPP23, VPC10, VPC13 e a VPC15. As vacinas VPP23 e VPC10 são disponibilizadas na rotina do Calendário Nacional de Vacinação, no CRIE e nas clínicas privadas, a VPC13 é ofertada no CRIE e clínicas privadas. A VPC15 (VaxNeuvance 15-valente), fabricada pela Merck Sharp & Dohme fornece proteção para 15 sorotipos de pneumococo. E está disponível desde outubro de 2023 nas clínicas e laboratórios privados do país.

Nesse trabalho serão abordados com mais detalhes as vacinas pneumocócicas disponíveis e que já foram disponibilizadas no SUS.

2.13.1 Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica) - (VPP23)

Em 1977 a primeira vacina polissacarídica foi licenciada nos Estados Unidos, com 14 sorotipos. Em 1983, essa vacina foi substituída pela VPP23 (Pneumovax™23, Merck Sharp & Dohme) a qual apresenta na composição 23 sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Foi uma das primeiras vacinas comercializadas para lidar com a carga da doença pneumocócica em 1983. Essa vacina era capaz de proteger contra a maioria dos sorotipos associados a infecções pneumocócicas naquele momento. No entanto, em decorrência de seus mecanismos de ação independentes das células T, resulta em respostas deficientes em crianças com menos de dois anos de idade, induz imunidade de curta duração, não apresenta resposta anamnésica/de reforço e não tem impacto no transporte pneumocócico (como em todas as vacinas

não conjugadas). (JAROVSKY; BEREZIN, 2023; QUESADA *et al.*, 2021; DOMACHOWSKE; SURYADEVARA, 2021, BRASIL, 2023b).

No Brasil, no tocante às vacinas pneumocócicas, o primeiro imunobiológico incorporado no Programa Nacional de Imunizações em 1992 foi a VPP23 para grupos com condições clínicas específicas, atendidos no Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais. A partir de 1999, passou a ser administrado durante a Campanha Nacional de Vacinação do Idoso, com vistas a atingir as pessoas com 60 anos e mais institucionalizados (BRASIL, 2019b; BRASIL, 2019c; BRANDILEONE *et al.*, 2018).

A instrução normativa que trata sobre o Calendário Nacional de vacinação para o ano 2023 no Brasil informa que a VPP23 está indicada na rotina de vacinação dos povos indígenas, com esquema vacinal de uma dose em todos os indígenas a partir de cinco anos de idade sem comprovação vacinal com as vacinas pneumocócicas conjugadas. Recomenda ainda, administrar 1 uma dose adicional, uma única vez, respeitando o intervalo mínimo de 5 (cinco) anos da dose inicial (BRASIL, 2023c).

Além disso, a instrução normativa que orienta o Calendário Nacional de vacinação para o ano 2023 no Brasil informa que a VPP23 está indicada na rotina de vacinação de pessoas de 60 anos e mais em condições especiais, com esquema vacinal de uma dose a partir de 60 anos de idade, não vacinados que vivem acamados e/ou em instituições fechadas, como casas geriátricas, hospitais, unidades de acolhimento/asilos e casas de repouso. Recomenda ainda, administrar uma dose adicional, uma única vez, respeitando o intervalo mínimo de cinco anos da dose inicial. Está contraindicada para as crianças menores de dois anos de idade (BRASIL, 2023c). No CRIE a VPP23, é disponibilizada, para pacientes com condições clínicas especiais e deverão ser avaliados e vacinados segundo orientações do manual do CRIE. (BRASIL, 2023c).

Estudos clínicos demonstraram que a vacina polissacarídica é imunogênica na prevenção da DPI em jovens e adultos, tendo eficácia menor em idosos, entre 60,0 a 70,0%. A resposta imune aos polissacarídeos é independente de células T. A proteção é de curta duração e não há memória

imunológica (não há resposta tipo “booster” a doses de reforço). Crianças menores de dois anos, que apresentam as maiores incidências de doença pneumocócica, não têm boa resposta a antígenos polissacarídicos, uma das grandes restrições do uso dessa vacina para esse grupo populacional (DOMINGUES, 2014).

2.13.2 Vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) - VPC7

A utilização da vacina VPC7 (Prevenar™, Wyeth Pharmaceuticals LLC, uma subsidiária da Pfizer Inc.) se iniciou nos Estados Unidos a partir de fevereiro de 2000, com seu licenciamento (JAROVSKY; BEREZIN, 2023; KFOURI *et al.*, 2013; KOELMAN, BROUWER, VAN DE BEEK, 2020; DOMACHOWSKIE; SURYADEVARA, 2021).

Este imunobiológico contém polissacarídeos capsulares de sete sorotipos pneumocócicos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) que eram comuns na população pediátrica e estavam covalentemente ligados a um toxóide diftérico, provocando uma resposta imune mais robusta e mediada por células T, resultando na produção de células B de memória. O licenciamento da VPC7 foi rapidamente seguido pela ampla introdução da VPC7 nos programas nacionais de imunização pediátrica (KOELMAN, BROUWER, VAN DE BEEK, 2020; DOMACHOWSKIE; SURYADEVARA, 2021).

Nos Estados Unidos, dentro de um ano, a incidência de DPI por todas as causas em crianças com menos de cinco anos de idade diminuiu em 48,0%. Em 2005 a incidência de DPI passou de 79 para 22 casos por 100.000 habitantes., um declínio de 72,0%. Apesar do impressionante declínio na carga de doenças, o surgimento da doença altamente virulenta causadas por sorotipos não vacinais 6A, 15 e 19A levantaram preocupações sobre o crescente impacto dos sorogrupos de substituição (DOMACHOWSKIE; SURYADEVARA, 2021).

Na Colômbia, no final de 2011, a vacina VPC7 foi incorporada no programa nacional de vacinação usando um esquema de duas doses (aos

dois e quatro meses de idade) mais reforço (aos 12 meses de idade) (CACERES *et al.*, 2018).

Em 2003, a VPC7 foi introduzida no Brasil no CRIE paralelamente à VPP23, sendo utilizada até 2010, quando a VPC10 foi implantada no calendário de vacinação da criança permanecendo disponível no SUS até o momento (BRASIL, 2019b; BRASIL, 2019c; BIERRENBACH *et al.*, 2018; BRANDILEONE *et al.*, 2018).

2.13.3 Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) - VPC10

A VPC10 (Synflorix), desenvolvida pelo Laboratório GlaxoSmithKline Biologicals© (GSK). Esta formulação da vacina cobre os dez sorotipos pneumocócicos mais comuns em todo o mundo (sorotipos 4,6B,9V,14,18C,19F,23F,1,5,7F). A Comissão Europeia concedeu uma autorização de introdução no mercado válida em toda a União Europeia para Synflorix em 30 de março de 2009 (DOMINGUES, 2014; KOELMAN, BROUWER, VAN DE BEEK, 2020; NHANTUMBO *et al.*, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2022; EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORT, 2017). A Zâmbia, um país localizado na África Austral introduziu a VPC10 no programa de vacinação infantil de rotina em julho de 2013, usando um esquema de três doses sem dose de reforço (MPABALWANI *et al.*, 2019).

Em 17 de agosto de 2009, o Ministério da Saúde do Brasil firmou acordo de transferência de tecnologia com a empresa GSK para a produção da VPC10 pelo laboratório Biomanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz a partir 2010. A VPC10 foi introduzida no PNI brasileiro em março de 2010, programada aos dois, quatro e seis meses de idade, com reforço aos 12-15 meses de idade (BIERRENBACH *et al.*, 2018; MARCH *et al.*, 2018).

Em 2016, o PNI no Brasil alterou o esquema vacinal VPC10 para duas doses aos dois e quatro meses de idade mais um reforço aos 12 meses de idade. Decisão essa, embasada em estudos de efetividade vacinal para os diferentes esquemas adotados mundialmente e em alinhamento com a

recomendação da Organização Mundial da Saúde e Organização Pan Americana da Saúde. A VPC10 também é ofertada no CRIE para pacientes com condições clínicas especiais (BRANDILEONE *et al.*, 2019; BRASIL, 2023c; VARELA *et al.*, 2019).

A distribuição do sorotipo de pneumococo antes e/ou após a introdução da VPC10 no Brasil foi descrita apenas em estudos independentes, cada um com um número limitado de isolados de pneumococo. Não houve uma análise abrangente de sorotipos em nível nacional para avaliar a distribuição de sorotipos que causam DPI que abrange anos antes e depois da introdução do VPC10 (BRANDILEONE *et al.*, 2018). Tal fato pode não trazer representatividade dos sorotipos circulantes no país.

Estudo realizado no Brasil para avaliar a efetividade da VPC10 contra DPI, em crianças com idade compatível para receber pelo menos uma dose da vacina (de dois até 23 meses de idade), a partir de sua introdução no calendário de vacinação da criança, em dez UFs mostrou que duas ou três doses de VPC10 apresentaram mais de 95,0% de efetividade contra os sorotipos incluídos na vacina (DOMINGUES, 2014). A instrução normativa sobre o Calendário Nacional de Vacinação 2023 preconiza os seguintes esquemas vacinais para a VPC10: duas doses aos dois e quatro meses de idade, com intervalo de 60 dias entre as doses, mínimo de 30 dias, com um reforço aos 12 meses de idade. Informa ainda sobre algumas peculiaridades do esquema vacinal desse imunobiológico, a saber: Crianças que iniciaram o esquema primário após quatro meses de idade, devem completá-lo até 12 meses, com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses; administrar o reforço com intervalo mínimo de 60 dias após a última dose. O reforço deve ser administrado entre 12 meses e quatro anos, 11 meses e 29 dias. Criança entre um e quatro anos de idade com esquema completo de duas ou três doses, mas sem a dose de reforço, administrar o reforço. Crianças sem comprovação vacinal, entre 12 meses e 4 quatro anos 11 meses e 29 dias, administrar dose única. Para as crianças de dois meses a menores de cinco anos de idade, com indicação clínica especial manter esquema de três doses e reforço, conforme as indicações do CRIE (BRASIL, 2023c).

2.13.4 Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) - VPC13

A VPC13 (Prevnar™ 13, Wyeth Pharmaceuticals LLC, uma subsidiária da Pfizer Inc.), foi licenciada pela Food and Drug Administration em 24 de fevereiro de 2010. Essa vacina surgiu com o acréscimo de seis outros sorotipos à VPC7 mantendo-se a mesma proteína carreadora (CRM-197). Protege contra 13 sorotipos de pneumococo (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) (JAROVSKY; BEREZIN, 2023; KFOURI *et al.*, 2013; FAYE *et al.*, 2019; KOELMAN, BROUWER, VAN DE BEEK, 2020; (UNITED STATES, 2010).

Nos Estados Unidos, foi introduzida na vacinação de rotina no ano de 2010, para crianças menores de cinco anos de idade (DOMACHOWSKE; SURYADEVARA, 2021; KIMBERLIN *et al.*, 2018).

No PNI brasileiro a VPC13 está indicada no CRIE, desde o segundo semestre de 2019. De acordo com o Manual do CRIE, a VPC13 está disponível para aplicação a partir dos dois meses de idade. A VPC13 seguida da VPP 23 está indicada em oito condições específicas: 1- Pessoas vivendo com HIV/aids, 2-pacientes oncológicos com doença em atividade ou até alta médica, 3-transplantados de órgãos sólidos, 4- transplantados de células-tronco hematopoiéticas, 5- asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas, 6- Imunodeficiências primárias ou erro inato da imunidade, 7- fibrose cística (mucoviscidose) e 8- fístula liquórica e derivação ventrículo peritoneal (DVP). Crianças menores de 5 anos: iniciar esquema com VPC10 ou VPC13 e VPP23, conforme idade. Em crianças com vacinação incompleta com VPC10, isto é, que receberam uma ou mais doses da VPC10, completar o esquema de imunização com a vacina VPC13, desde que estejam contempladas dentro das indicações de 1 a 8 listadas acima. Crianças com esquema completo com a VPC10 devem receber duas doses adicionais de VPC13 com intervalo de pelo menos oito semanas após a última dose de Pneumo 10 para as indicações de 1 a 8. A partir de 5 anos de idade, para grupos específicos (indicações de 1 a 8), uma a três doses conforme doença

de risco. Nas indicações de 1 a 8, quem já recebeu a VPP23 deve receber uma única dose de VPC13, pelo menos um ano após a última dose de VPP23. Uma segunda dose da VPP23 deve ser aplicada cinco anos após a última dose da VPP23. (BRASIL, 2023b).

Os esquemas vacinais vigentes no CRIE podem ser visualizados nas figuras 1, 2 e 3.

FAIXA ETÁRIA DE INÍCIO	VPC13 (NAS INDICAÇÕES DE 1 A 8)		VPP23
	ESQUEMA PRIMÁRIO	REFORÇO COM VPC13	ESQUEMA
2 a 6 meses	3 doses (0/2/4 meses)	Uma dose 12 a 15 meses de idade	A partir de 2 anos de idade: <ul style="list-style-type: none"> • 1ª dose, pelo menos 6 a 8 semanas após a última dose da VPC13 • 2ª dose, 5 anos após a 1ª dose de VPP23
7 a 11 meses	2 doses (0/2 meses)	Uma dose de 12 a 15 meses de idade	
12 a 59 meses	2 doses (0/2 meses)	–	

Fonte: BRASIL, 2023b.

Figura 1: Esquema de vacinação com VPC13 e VPP23 para crianças menores de 5 anos de idade contempladas nas indicações de 1 a 8.

IDADE/MESES	ESQUEMA PRIMÁRIO DE TRANSIÇÃO VPC10/VPC13			REFORÇO	DOSE ADICIONAL
	D1	D2	D3	R1	15 A 59 MESES
2 meses	VPC10	VPC13	VPC13	VPC13	–
4 meses	VPC10	VPC10	VPC13	VPC13	–
6 meses	VPC10	VPC10	VPC10	VPC13	VPC13
12 a 15 meses	VPC10	VPC10	VPC10	VPC13	VPC13

Fonte: BRASIL, 2023b.

Figura 2: Esquema recomendado para transição de vacina VPC10 para VPC13, conforme número de doses de VPC10 previamente recebidos nas indicações de 1 a 8.

INDICAÇÕES	VPC13	VPP23	
	RECOMENDADO	RECOMENDADO (8 SEM. APOS VPC13)	REVACINAÇÃO APOS 5 ANOS
Pessoas vivendo com HIV/aids	1 dose	1 dose	1 dose
Paciente oncológico com doença em atividade ou até alta médica	1 dose	1 dose	1 dose
Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas	1 dose	1 dose	1 dose
Imunodeficiências primárias ou erro Inato da Imunidade	1 dose	1 dose	1 dose
Transplantados de órgãos sólidos (TOS)	1 dose	1 dose	1 dose
Transplantados de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	3 doses	1 dose	1 dose
Fibrose cística	1 dose	1 dose	1 dose
Fistula líquórica e DVP	1 dose	1 dose	1 dose

Fonte: BRASIL, 2023b.

Figura 3: Esquema inicial de vacinação com VPC13 e VPP23 para crianças a partir de 5 anos de idade, adolescentes e adultos, segundo situação de risco.

2.13.5 Linha do tempo: vacinas pneumocócicas disponíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro

A linha do tempo com a síntese das vacinas pneumocócicas disponíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro (Figura 4).

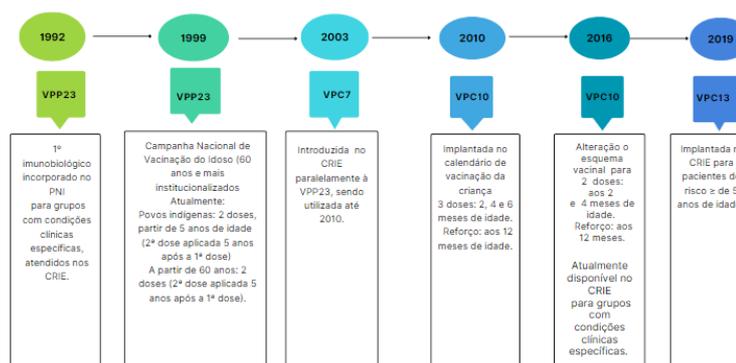


Figura 4: Linha do tempo das vacinas pneumocócicas disponíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro.

2.14 Vigilância epidemiológica

O Sistema Único de Saúde (SUS) incorporou o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE), 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, cujo principal objetivo era 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 virais (GRANDO, 2013).

A meningite faz parte da Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, sendo de responsabilidade de todo serviço de saúde notificar de forma imediata (em até 24 horas), todo caso suspeito às secretarias municipais e estaduais de saúde, que deverão providenciar, 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 privados são responsáveis pela notificação (GRANDO, 2013). A Portaria GM/MS nº 217, de março de 2023 é a mais recente que orienta as doenças de notificação compulsórias (BRASIL, 2023a).

A vigilância das meningites realizada a nível federal ocorre de forma passiva, onde são notificados todos os casos suspeitos e confirmados de meningite. Os casos são notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Desde o ano de 2007 o sistema de informação utilizado para as notificações é o SINAN Net (GRANDO, 2013, BRASIL, 2007).

O preenchimento da ficha de investigação é de responsabilidade da vigilância a notificação pode ser realizada por qualquer meio, telefone, e-mail, entre outros (BRASIL, 2007; BRASIL, 2022a).

A Ficha de Investigação de Meningite apresenta 60 campos para preenchimento divididos nos seguintes grupos: dados gerais; dados de notificação individual; dados de residência; dados complementares do caso (aspectos epidemiológicos, dados clínicos, dados do atendimento, dados de laboratório, classificação do caso/etiologia, medidas de controle e conclusão); Além disso, esta ficha permite o preenchimento de informações complementares e observações, tais como: valores referentes ao exame quimiocitológico; observações adicionais e dados do investigador (COSTA, 2011).

No Brasil, a vigilância de base populacional da DPI até o momento não está estabelecida. O monitoramento das características fenotípicas e moleculares das cepas de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de casos de doenças invasivas das Unidades Federativas (UFs) é realizado por meio da vigilância nacional de base laboratorial no IAL, por meio do envio voluntário de amostras a esse laboratório. Anualmente, os dados laboratoriais são

disponibilizados à comunidade médica, científica e às instituições de saúde informando as características das cepas circulantes no país visando avaliar as medidas preventivas e uma melhor opção terapêutica (SÃO PAULO, 2013).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Descrever os casos confirmados de MP e o impacto da VPC10 nos períodos pré (2007 a 2009) e pós-implantação (2011 a 2019) do imunobiológico no Brasil.

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1. Caracterizar o perfil epidemiológico dos casos confirmados de MP nos períodos pré (2007 a 2009) e pós-implantação (2011 a 2019) da VPC10 no Brasil e comparar a taxa de letalidade nos mesmos períodos;
- 3.2.2. Comparar a distribuição espacial e temporal dos coeficientes de incidência e de mortalidade de MP antes e depois da implantação da VPC10.
- 3.2.3. Descrever as coberturas vacinais no período de 2011 a 2019.
- 3.2.4. Descrever os sorotipos de *S.pneumoniae* isolados de 2013 a 2019.

4. MÉTODOS

4.1. Pergunta de pesquisa

Houve mudanças no perfil epidemiológico, na distribuição espaço-temporal dos casos de meningite por *Streptococcus pneumoniae* nos períodos pré (2007 a 2009) e pós-implantação (2011 a 2019) da VPC10 no Brasil e impacto desse imunobiológico na população?

4.2. Desenho de estudo

Para responder aos objetivos específicos foram realizados três tipos estudos epidemiológicos descritivos, conforme classificação publicada por MERCHAN-HAMMAN; TAUIL (2021). Inicialmente, uma série de casos com cálculo das proporções de casos. A seguir, numa abordagem de coorte clínica foi calculada a letalidade. Finalmente, um estudo ecológico descritivo verificou as taxas de incidência e mortalidade na população antes (período: 2007-2009) e depois (períodos: 2011 a 2013; 2014 a 2016 e 2017 a 2019) da vacinação. Adicionalmente, caracterizam-se os sorotipos voluntariamente enviados ao IAL. Foram utilizados dados operacionais de cobertura vacinal pelos serviços de saúde.

4.3. Local, população, período de estudo e definições

O local de estudo foi o Brasil, considerando suas 27 Unidades Federativas. Inicialmente, foi analisada a proporção de casos confirmados de meningites bacterianas, com e sem identificação do agente etiológico causador, comparando os períodos pré e pós vacinal.

Como população de estudo, foram analisados os casos confirmados de meningite pneumocócica registrados no SINAN com início de sintomas de 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2019. A seguinte definição de caso foi utilizada: caso suspeito de meningite (BRASIL,2022a), com confirmação por critério laboratorial com o isolamento do *S. pneumoniae* no LCR, sangue ou soro através da cultura, aglutinação pelo látex ou qPCR. Foram excluídos do estudo os casos confirmados de MP ocorridos, no período de 2007 a 2019, sem isolamento do *S. pneumoniae* por critério laboratorial

específico (cultura, látex e qPCR). A amostra foi definida pelo total de casos que atenderam a definição de caso. Vale ressaltar que não houve alterações na definição de caso durante o período analisado.

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 VPC10, que ocorreu de forma heterogênea nas Unidades Federativas. Definiu-se como período pré-vacinal os três anos anteriores ao ano de implantação da vacina (2007 a 2009), e o período pós-vacinal incluiu três triênios: 2011 a 2013, 2014 a 2016 e 2017 a 2019.

4.4. Fonte e coleta de dados

Foram utilizados dados secundários não nominais dos casos de meningite pneumocócica provenientes do SINAN, disponíveis na transparência ativa do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (BRASIL, [sd]).

Para a cobertura vacinal foram utilizados dados do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) e somente para o período de 2011 e 2012 foram utilizados dados de cobertura vacinal oriundos de publicação do livro Saúde Brasil (BRASIL, [sd]; BRASIL, 2019b). Para a consulta de dados sobre a população residente, realizada em 2022, foram utilizadas as Projeções da População das Unidades Federativas por sexo e grupos de idade: 2000-2030 e da População do Brasil por Sexo e Idade Simples: 2000-2060 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (BRASIL, [sd]). Para as informações sobre os sorotipos capsulares vacinais das cepas invasivas causantes de DPI, utilizaram-se os boletins de Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas do IAL entre os anos 2013 a 2019 (SÃO PAULO, 2013 a 2019).

Os dados do SINAN foram coletados por meio da Transferência de arquivos, disponíveis no link: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/#>. Para realizar o download foi necessário selecionar:

1. Fonte: SINAN

2. Modalidade: Dados.
3. Tipo de arquivo: MENI – Meningite.
4. Ano: 2000 a 2020.
5. UF: BR.
6. Clicar em ENVIAR.
7. Clicar em DOWNLOAD.
8. Clicar em ARQUIVO.ZIP. Os arquivos selecionados foram compactados no arquivo arquivo.zip. Clicar no nome do arquivo para baixar na pasta que você selecionar.arquivo.zip.

Após baixar o arquivo zipado, utilize de um aplicativo (WINZIP, 7-ZIP ou outro) para descompactar. As bases estarão no formato de arquivo compactado *Data Base Compact* (DBC). Para expandir o arquivo (DBC) pode-se utilizar a ferramenta gratuita desenvolvida pelo Departamento de Informática do SUS – DATASUS, do Ministério da Saúde, conhecida como Tabulador TABWIN. Para converter arquivo *Data Base Format* (DBF) em CSV ou XLS.

As orientações para a descompactação, expansão e conversão de arquivo disseminável podem ser acessadas no link supracitado: <https://datasus.saude.gov.br/transferecia-de-arquivos/#>, selecionando:

1. Fonte: SINAN.
2. Modalidade: documentação.
3. Tipo de arquivo: documentação.
4. Clicar em ENVIAR.
5. Clicar em DOWNLOAD.
6. Clicar em ARQUIVO.ZIP. Os arquivos selecionados foram compactados no arquivo arquivo.zip. Clicar no nome do arquivo para baixar na pasta que você selecionar.arquivo.zip.

Os dados do SI-PNI foram coletados no link: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabdescr.htm> em conformidade com as instruções disponíveis em AJUDA, ao lado esquerdo da tela.

4.5. Análise e processamento de dados

Para a caracterização do perfil epidemiológico dos casos de MP, foram utilizadas:

- Frequências absoluta e relativa (Proporção de casos com determinado atributo);
 - Para a análise de significância estatística de mudanças de perfil e na letalidade antes e depois da vacinação considerou-se a razão de proporção, razão de coeficiente de letalidade, χ^2 Mantel-Haenszel, Intervalo de confiança (IC95%); nível de significância valor $p < 0,05$ (Considerado estatisticamente significativo).
- Medida de tendência central: Média. Foi calculada a média dos casos e óbitos dos três triênios pós-vacinação.
- Taxa de letalidade: Numerador=total de óbitos de MP, em determinado ano, local de residência e grupo etário; denominador= total de casos confirmados da doença, em determinado ano, local de residência e grupo etário (Vezez 100);
 - Coeficiente de incidência: Numerador=total de casos confirmados de MP, em determinado ano, local de residência e grupo etário. Denominador= população residente nesse mesmo ano, local e grupo etário. (Por 100.000 habitantes);
 - Coeficiente de mortalidade: Numerador=total de óbitos de MP, em determinado ano, local de residência e grupo etário. Denominador= população residente nesse mesmo ano, local e grupo etário. (Por 100.000 habitantes);
 - Cobertura vacinal: fórmula de cálculo=número de doses finais do esquema vacinal aplicadas dividido pela população alvo, multiplicado por 100. Foram analisadas as coberturas vacinais por ano e Unidades Federativas em crianças menores de cinco anos de idade após a implantação da VPC10.

Na descrição da distribuição espaço-temporal foram utilizados mapas temáticos e analisado o comportamento da doença por UFs em crianças

menores de cinco anos no que se refere ao cálculo dos coeficientes de incidência e de mortalidade.

Acrescentou-se ainda a análise da distribuição dos sorotipos capsulares vacinais das cepas causadoras de doença pneumocócica invasiva nessa faixa etária no período de 2013 a 2019.

Para o processamento dos dados foram utilizados os softwares Microsoft Excel® 2013, TabWin 415, Epi Info™ 7.2.2.6, QGIS® 2.18.

4.6. Variáveis de interesse

As variáveis utilizadas foram: sexo, data de nascimento, data de início de sintomas, Região e UF de residência, classificação do caso, etiologia, critério de confirmação, sorotipos, evolução do caso e cobertura vacinal. Ressalta-se que a data de início de sintomas foi utilizada para registro do início do adoecimento.

4.7. Aspectos éticos

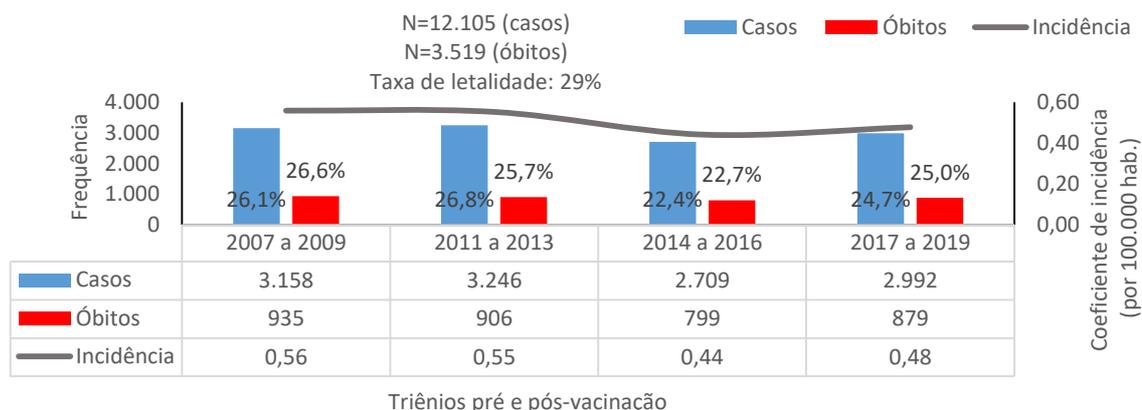
Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP/FS-UNB), número do Parecer: 5.507.089.

5. RESULTADOS

No período pré-vacinação (2007 a 2009), houve a confirmação de 23.917 casos de meningite bacteriana (MB) no Brasil, dos quais 16.689 (70,1%) tiveram a identificação do agente etiológico. Já no período pós-vacinação (2011 a 2019), de um total de 54.198 casos confirmados de MB, 37.575 apresentaram identificação do agente etiológico (69,3%). Quando os dados são caracterizados por região, observa-se os seguintes perfis: na região Norte, dos 1.340 casos confirmados de MB antes da vacinação, 852 (64,0%) tiveram identificação do patógeno causador; no período pós-

vacinação a confirmação foi de 63,1% (1.986 de 3.149 casos). Dados semelhantes foram observados no Nordeste: De 4.578 casos de MB, antes da vacinação foram confirmados 3.039 casos com definição etiológica (66,5%); tal proporção foi de 66,4% no período pós-vacinação (5.366 de 8.080 casos). No Sudeste, antes da vacinação a confirmação de casos de MB com identificação do microrganismo causador foi de 73,0% em relação aos casos de MB (9.329 de 12.785 casos); depois da vacinação foi de 71,6% (21.655 de 30.276 casos). No Sul, de 3.727 casos de MB confirmados antes da vacinação, 2.430 casos (65,2%) tiveram a etiologia elucidada; após a vacinação, de 9.985 casos confirmados de MB, houve confirmação etiológica em 6.568 casos (65,8%). Finalmente, no Centro-Oeste, 74,0% dos casos de MB com identificação etiológica foram confirmados no período pré-vacinação (1.039 de 1.407 casos) e 72,8% no período pós-vacinação (2.000 de 2.748 casos).

No Brasil, foram confirmados 12.105 casos de MP entre 2007-2009 (n=3.158; 26,1%), 2011-2013 (n= 3.246; 26,8%), 2014-2016 (n= 2.709; 22,4%) e 2017-2019 (n= 2.992;24,7%). Também foram confirmados 3.519 óbitos pela doença entre 2007 a 2019, tendo ocorrido n=935 no período pré-vacinação (2007-2009), n=906 entre 2011 e 2013, n=799 entre 2014 e 2016, e n=879 de 2017 a 2019. A taxa de letalidade foi de 29% para todo o período analisado. O coeficiente de incidência no triênio pré-vacinação foi de 0,56 caso/100.000 hab. Nos triênios pós vacinação, os coeficientes foram:0,56 caso/100.000 hab., 0,44 caso/100.000 hab. e 0,48 caso/100.000 hab., respectivamente (Figura 5).



Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Figura 5: Distribuição dos casos confirmados, óbitos, taxa de letalidade e coeficiente de incidência de meningite pneumocócica no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.

Os casos foram mais frequentes no sexo masculino durante todo o período estudado: 2007-2009 (n=1.941; 61,5%); 2011-2013 (n=1.981; 61,0%); 2014-2016 (n=1.568; 57,9%) e 2017-2019 (n=1.666; 55,7%). Comparando-se os casos de MP do sexo masculino no triênio do período pré-vacinação, com a média de casos dos três triênios pós-vacinação observou-se que houve redução de 10% dos casos (Tabela 1).

Quanto à distribuição de casos segundo sexo, verifica-se que a proporção de casos do sexo masculino era maior no período pré vacinação (61,5%) diminuindo para 55,7% no triênio 2017-2019 (pós-vacinação) (Tabela 1). Apesar da proporção de homens ser apenas 1,10 vezes maior antes da vacinação a mesma é significativa (razão de proporção=1,10; IC95%=1,06-1,15; χ^2 Mantel-Haenszel =21,17; valor p < $4,2 \times 10^{-6}$). Conseqüentemente, houve um aumento discreto, porém, significativo na proporção de mulheres de 38,5% para 44,3%.

Tabela 1: Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, por sexo, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.

Sexo	Período pré-vacinação		Período pós-vacinação				N=12.105		
	2007 a 2009		2011 a 2013		2014 a 2016			2017 a 2019	
	n= 3.158	%	n= 3.246	%	n=2.709	%		n=2.992	%
Masculino	1.941	61,5	1.981	61,0	1.568	57,9	1.666	55,7	
Feminino	1.216	38,5	1.265	39,0	1.140	42,1	1.326	44,3	
Ignorado/em branco	1	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0	

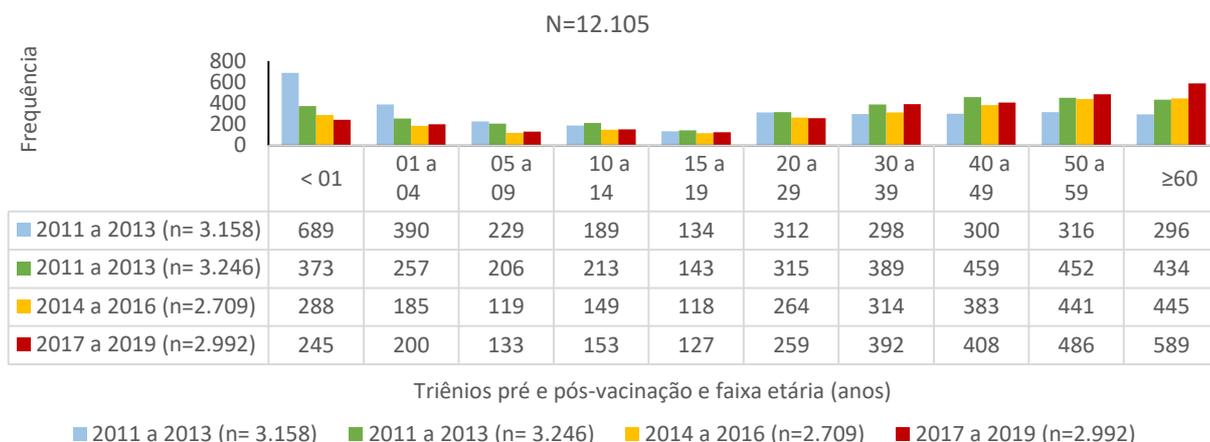
Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Observou-se uma queda progressiva na participação proporcional de crianças menores de um ano de idade, entre o período pré-vacinal (cerca de 21,8%) e os três triênios pós-vacina (11,5%, 10,6% e 8,2%, respectivamente). De modo semelhante, observou-se decréscimos progressivos na proporção de casos nas faixas etárias seguintes: 01 a 04, 05 a 09, 10 a 14 anos de idade no período pós-vacinal (Figura 6).

Quando comparada a proporção de casos de crianças com até um ano de idade entre o período pré-vacinação (2007-2009) e o triênio 2017-2019 (pós-vacinação) verificou-se que essa proporção era 2,66 vezes maior antes da vacinação (IC95% = 2,3-3,1), sendo esta diferença entre as proporções altamente significativa (X^2 Mantel-Haenszel = 221,6; valor $p < 1,0 \times 10^{-8}$).

No sentido contrário, observa-se uma maior proporção de adultos a partir de 30 anos de idade no período pós-vacinação. Na faixa etária ≥ 60 anos de idade, a proporção de casos correspondia a 9,4% antes da vacinação. Já nos três triênios pós-vacinação, tal proporção correspondeu a 13,4%, 16,4% e 19,7%, respectivamente (Figura 6).

Quando comparada a proporção de casos de igual ou maior de 60 anos de idade entre o período pré-vacinação (2007-2009) e o triênio 2017-2019 (pós-vacinação) verificou-se um aumento de 9,4% para 19,7% (razão de proporções=0,47; IC95%=0,4-0,5). Esta diferença entre as proporções também foi significativa (X^2 Mantel-Haenszel = 132,6; valor $p < 1,0 \times 10^{-8}$).



Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Figura 6: Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, por faixa etária, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.

Observou-se que os casos de MP ocorreram durante todos os doze meses dos períodos analisados. Além disso, os meses com maior intensidade de casos nos anos analisados corresponderam aos meses entre maio e setembro; tal padrão de ocorrência foi mantido nos períodos pre e pós-vacinação (Figura 7).



Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Figura 7- Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, por mês de início de sintomas, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10. Brasil, 2007 a

2019. Como critério de confirmação diagnóstica dos casos, o exame mais realizado foi a cultura entre 2007-2009 (74,2%), mostrando uma queda no período pós-vacinação, que chega a 49,3% entre 2017 e 2019. Verificou-se ainda a diminuição de casos confirmados de MP pela aglutinação do látex e aumento relevante de casos confirmados por qPCR nos anos estudados, variando de 2,1% no período pré-vacinal a 35,7% no triênio 2017-2019 (Tabela 2).

Tabela 2- Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, por critério de confirmação, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10. Brasil, 2007 a 2019.

Critério de confirmação	Período pré-vacinação		Período pós-vacinação					
	2007 a 2009		2011 a 2013		2014 a 2016		2017 a 2019	
	n= 3.158	%	n= 3.246	%	n=2.709	%	n=2.992	%
Cultura	2.344	74,2	2.004	61,7	1.517	56,0	1.474	49,3
Agglutinação pelo látex	747	23,7	800	24,6	575	21,2	449	15,0
qPCR	67	2,1	442	13,6	617	22,8	1.069	35,7

Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Quanto à evolução, a alta hospitalar foi o desfecho mais frequente nos anos analisados 2007 a 2009 (n=1.922; 60,9%); 2011 a 2013 (n=2.041; 62,9%); 2014 a 2016 (n=1.649; 60,9%); 2017 a 2019 (n=1.783; 59,6%). A taxa letalidade por MP manteve-se em torno de 29,0%, mesmo após a introdução da vacina. Ressalta-se que tanto no período pré e pós-vacinal, a proporção de casos com evolução ignorado/em branco variou de 6,0% a 8,0% (Tabela 3).

Tabela 3- Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica, por evolução, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10. Brasil, 2007 a 2019.

Variáveis	N=12.105							
	Período pré-vacinação		Período pós-vacinação					
	2007 a 2009		2011 a 2013		2014 a 2016		2017 a 2019	
	n= 3.158	%	n= 3.246	%	n=2.709	%	n=2.992	%
Evolução								
Alta	1.922	60,9	2.041	62,9	1.649	60,9	1.783	59,6
Óbito por meningite	935	29,6	906	27,9	799	29,5	879	29,4
Óbito por outra causa	63	2,0	101	3,1	66	2,4	95	3,2
Ignorado/Branco	238	7,5	198	6,1	195	7,2	235	7,9

Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

No período pré e pós-vacinal, houve registros de casos de MP nas 27 Unidades Federativas (UF), com as maiores ocorrências na região Sudeste (60,9%), seguida das regiões Sul (17,2%), Nordeste (12,1%), Centro-Oeste (5,4%) e Norte (4,3%). Em São Paulo, houve aumento do número absoluto de casos nos três triênios pós-vacinação, conseqüentemente, incrementando a proporção da casuística nacional em cerca de 14%. Outros estados da região Sudeste e Sul mostraram oscilações sem redução relevante no número de casos quando comparados os períodos pré e pós-vacinação (Tabela 4).

Comparando-se os casos de MP no triênio do período pré-vacinação (n=3.158), com a média de casos dos três triênios pós-vacinação (n=2.982,3) observou-se que houve redução de 5,6% dos casos no Brasil. Esta análise também foi feita por regiões, a saber: Norte (redução de 12,1%); Nordeste (redução de 33,9%); Sudeste (aumento de 6,0%), Sul (redução de 6,2%) e Centro-Oeste (redução de 30,2%) (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, por região e Unidade Federativa de residência, Brasil, 2007 a 2019.

N=12.105

Variáveis	Período pré-vacinação		Período pós-vacinação							
	2007 a 2009		2011 a 2013		2014 a 2016		2017 a 2019			
	n= 3.158	%	n= 3.246	%	n=2.709	%	n=2.992	%		
Norte	143	4,5	141	4,3	93	3,4	143	4,8		
Rondônia	9	0,3	16	0,5	6	0,2	24	0,8		
Acre	7	0,2	4	0,1	1	0,0	2	0,1		
Amazonas	44	1,4	55	1,7	29	1,1	38	1,3		
Roraima	0	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0		
Pará	64	2,0	43	1,3	40	1,5	65	2,2		
Amapá	2	0,1	5	0,2	4	0,1	2	0,1		
Tocantins	17	0,5	17	0,5	13	0,5	12	0,4		
Nordeste	493	15,6	391	12,0	250	9,2	336	11,2		
Maranhão	21	0,7	22	0,7	17	0,6	25	0,8		
Piauí	24	0,8	23	0,7	10	0,4	38	1,3		
Ceará	69	2,2	75	2,3	48	1,8	64	2,1		
Rio Grande do Norte	33	1,0	27	0,8	14	0,5	5	0,2		
Paraíba	12	0,4	9	0,3	4	0,1	4	0,1		
Pernambuco	82	2,6	61	1,9	62	2,3	58	1,9		
Alagoas	37	1,2	34	1,0	24	0,9	7	0,2		
Sergipe	15	0,5	18	0,6	8	0,3	16	0,5		
Bahia	200	6,3	122	3,8	63	2,3	119	4,0		
Sudeste	1.764	55,9	2.088	64,3	1.737	64,1	1.786	59,7		
Minas Gerais	326	10,3	294	9,1	242	8,9	275	9,2		
Espírito Santo	59	1,9	65	2,0	56	2,1	54	1,8		
Rio de Janeiro	292	9,2	350	10,8	251	9,3	310	10,4		
São Paulo	1.087	34,4	1.379	42,5	1.188	43,9	1.147	38,3		
Sul	545	17,3	468	14,4	479	17,7	586	19,6		
Paraná	213	6,7	199	6,1	193	7,1	206	6,9		
Santa Catarina	112	3,5	82	2,5	122	4,5	163	5,4		
Rio Grande do Sul	220	7,0	187	5,8	164	6,1	217	7,3		
Centro-Oeste	212	6,7	156	4,8	148	5,5	140	4,7		
Mato Grosso do Sul	42	1,3	35	1,1	30	1,1	21	0,7		
Mato Grosso	39	1,2	41	1,3	31	1,1	30	1,0		
Goiás	84	2,7	63	1,9	51	1,9	61	2,0		
Distrito Federal	47	1,5	17	0,5	36	1,3	28	0,9		
Ignorada/em branco	1	0,0	2	0,1	2	0,1	1	0,0		

Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

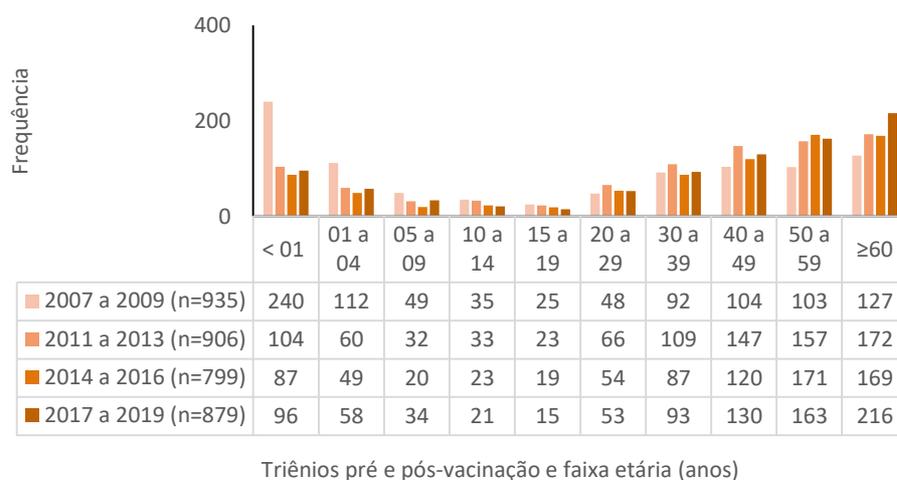
Os óbitos foram mais frequentes no sexo masculino (n=2007) durante todo o período estudado observando-se um decréscimo de 59,8% entre 2007 e 2009 para 52,0% entre 2017 e 2019. Também é verdade que em 2011-2014 e 2014 -2016 estes percentuais mantiveram-se próximos dos valores da pré-vacinação (59,8%), correspondendo a 58,1% e 58,2% respectivamente. (Tabela 5). Para os casos de MP do sexo feminino verificou-se uma maior proporção de casos no último triênio após a vacinação (48,0%) quando comparado com o período pré-vacinação (40,2%) (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição dos óbitos por meningite pneumocócica, por sexo, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.

Sexo	N=3.519							
	Período pré-vacinação				Período pós-vacinação			
	2007 a 2009		2011 a 2013		2014 a 2016		2017 a 2019	
	n=935	%	n=906	%	n=799	%	n=879	%
Masculino	559	59,8	526	58,1	465	58,2	457	52,0
Feminino	376	40,2	380	41,9	334	41,8	422	48,0

Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Os óbitos por MP no período pré-vacinal, foram mais frequentes em crianças menores de um ano de idade (25,7%). No último triênio pós-vacinal essa proporção caiu para cerca de 11%. Em compensação, o desfecho fatal foi mais frequente em indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos cuja proporção chegou a 24,6% no último triênio pós vacinação, tendo sido 13,6% antes da vacinação. Na faixa de 50 a 59 anos também houve aumento expressivo na sua contribuição à letalidade sendo 17,3%, 21,4% e 18,5% respectivamente, nos períodos pós-vacinação (Figura 8).



Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Figura 8 - Distribuição dos óbitos de meningite pneumocócica no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.

No período pré e pós-vacinal, houve registros de óbitos de MP em 26 Unidades Federativas (UF), com as maiores ocorrências na região Sudeste, seguida das regiões Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Norte. O padrão foi semelhante à ocorrência de casos, com maior concentração dos óbitos no Sudeste tendo dois períodos em que essa região contribuiu com mais de 68% dos óbitos do país. Outros estados da região Sudeste e Sul mostraram oscilações sem decréscimo relevante no número de óbitos quando comparados os períodos pré e pós-vacinação. São Paulo foi o estado que registrou o maior número de óbitos em todos os períodos analisados (Tabela 6).

Comparando-se os óbitos de MP no triênio do período pré-vacinação, com a média de casos dos três triênios pós-vacinação observou-se que houve redução de 7,9% de mortes no país. No Norte essa redução foi de 15,2%; No Nordeste de 17,7%, no Sudeste apenas de 0,46%, no Sul de 4,7% e no Centro-Oeste de 32,3% (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos óbitos de meningite pneumocócica no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, por região e Unidade Federativa de residência, Brasil, 2007 a 2019.

Variáveis	Período pré-vacinação		Período pós-vacinação					
	2007 a 2009		2011 a 2013		2014 a 2016		2017 a 2019	
	n= 935	%	n= 906	%	n=799	%	n=879	%
Norte	33	3,5	27	3,0	18	2,3	39	4,4
Rondônia	1	0,1	0	0,0	2	0,3	4	0,5
Acre	3	0,3	1	0,1	0	0,0	0	0,0
Amazonas	10	1,1	11	1,2	5	0,6	11	1,3
Roraima	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Pará	16	1,7	8	0,9	6	0,8	20	2,3
Amapá	0	0,0	1	0,1	1	0,1	1	0,1
Tocantins	3	0,3	6	0,7	4	0,5	3	0,3
Nordeste	122	13,0	93	10,3	65	8,1	89	10,1
Maranhão	5	0,5	11	1,2	6	0,8	11	1,3
Piauí	4	0,4	3	0,3	1	0,1	1	0,1
Ceará	10	1,1	14	1,5	12	1,5	13	1,5
Rio Grande do Norte	8	0,9	6	0,7	4	0,5	0	0,0
Paraíba	1	0,1	5	0,6	0	0,0	1	0,1
Pernambuco	17	1,8	14	1,5	12	1,5	9	1,0
Alagoas	3	0,3	9	1,0	6	0,8	4	0,5
Sergipe	6	0,6	3	0,3	1	0,1	5	0,6
Bahia	68	7,3	28	3,1	23	2,9	45	5,1
Sudeste	576	61,6	619	68,3	546	68,3	555	63,1
Minas Gerais	105	11,2	83	9,2	63	7,9	89	10,1
Espírito Santo	18	1,9	26	2,9	24	3,0	15	1,7
Rio de Janeiro	132	14,1	125	13,8	81	10,1	112	12,7
São Paulo	321	34,3	385	42,5	378	47,3	339	38,6
Sul	142	15,2	125	13,8	133	16,6	148	16,8
Paraná	54	5,8	54	6,0	53	6,6	51	5,8
Santa Catarina	30	3,2	18	2,0	33	4,1	36	4,1
Rio Grande do Sul	58	6,2	53	5,8	47	5,9	61	6,9
Centro-Oeste	62	6,6	41	4,5	37	4,6	48	5,5
Mato Grosso do Sul	18	1,9	12	1,3	7	0,9	7	0,8
Mato Grosso	8	0,9	10	1,1	6	0,8	10	1,1
Goiás	28	3,0	16	1,8	17	2,1	23	2,6
Distrito Federal	8	0,9	3	0,3	7	0,9	8	0,9
Ignorado/em branco	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0

Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Observou-se que a taxa de letalidade da MP no país foi mais alta nos dois extremos da vida. No período pré-vacinação, a letalidade em indivíduos idosos foi de cerca de 43% e nos períodos seguintes oscilou entre aproximadamente 37% e 40%. Já nas crianças menores de um ano, no período pré-vacinação foi de aproximadamente 35% tendo variado

posteriormente entre cerca de 28% e 39,2% nos períodos seguintes, mostrando essa faixa a maior letalidade entre 2018 e 2019 (Figura 9).



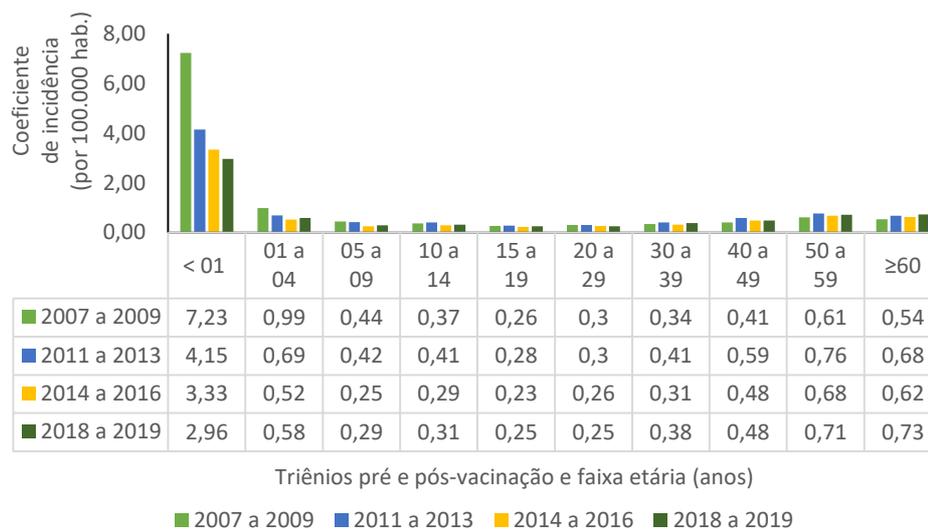
Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Figura 9 - Taxa de letalidade de meningite pneumocócica no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, por faixa etária, Brasil, 2007 a 2019.

Em relação à letalidade de crianças menores de um ano de idade foi verificado que no período antes da vacinação a mesma foi de 34,8%, tendo-se observado um aumento para 39,2% no triênio 2017 a 2019, contudo, esta diferença não foi significativa (Razão de coeficiente de letalidade=0,89; IC95%: 0,73-1,07; X^2 Mantel-Haenszel=1,48; valor $p=0,22$).

As mudanças observadas no coeficiente de letalidade dos grupos etários de 01 a 04 anos e ≥ 60 anos de idade nos períodos 2007 a 2009 e 2017 a 2019 não foram significativas. (01 a 04 anos: Razão de coeficiente de letalidade=0,99; IC95%: 0,75-1,29; X^2 Mantel-Haenszel=0,005; valor $p=0,94$). (≥ 60 anos de idade: Razão de coeficiente de letalidade=1,17; IC95%:0,99-1,39; X^2 Mantel-Haenszel=3,22; valor $p=0,07$). Em todo o período analisado, os maiores coeficientes de incidência ocorrem em menores de cinco anos de idade e, especialmente, em menores de um ano de idade. Em

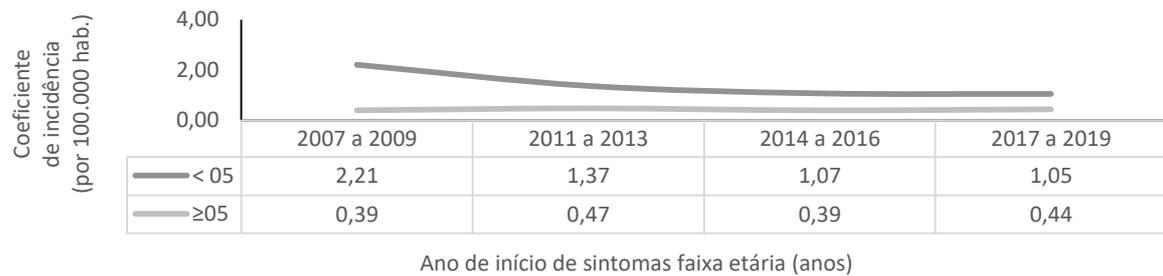
geral, a análise do coeficiente de incidência da MP no Brasil, por faixa etária e ano mostrou a redução desse coeficiente ao longo dos anos analisados, de 59,1% entre menores de um ano de idade e de 41,4% em crianças de um a quatro anos de idade. Porém a redução foi discreta ou até mesmo inexistente em indivíduos dos demais grupos etários (Figura 10).



Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Figura 10 - Distribuição dos casos confirmados de meningite pneumocócica e coeficiente de incidência, por faixa etária, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.

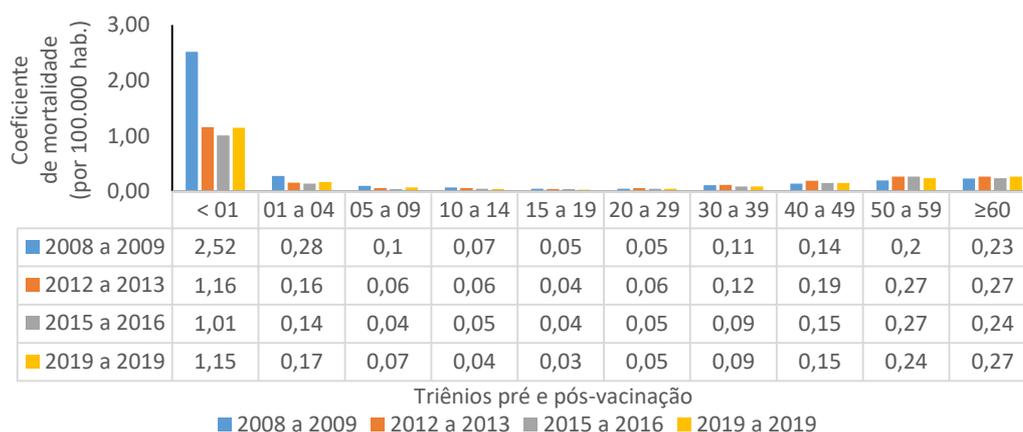
Ao analisar o coeficiente de incidência da doença em indivíduos menores e maiores de cinco anos de idade, observou-se que o primeiro grupo etário mostrou redução de 2,21 casos/100.000 hab. em 2007 a 2009 para 1,05 caso/100.000 hab. em 2017 a 2019. O coeficiente de incidência do segundo grupo etário, os maiores de cinco anos, mostrou ligeiro aumento (0,39 caso/100.000 hab. em 2007 a 2009 para 0,44 caso/100.000 hab. em 2017 a 2019). (Figura 11).



Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Figura 11 - Coeficiente de incidência de meningite pneumocócica, por faixa etária, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.

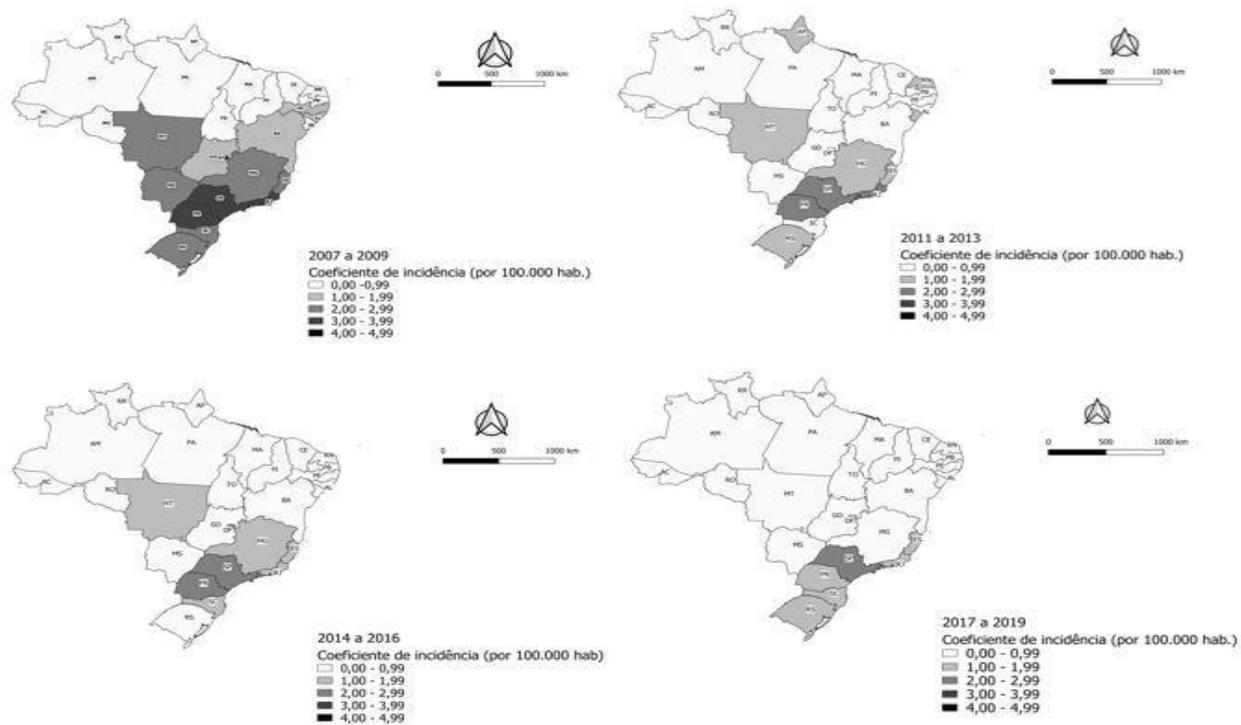
Os maiores coeficientes de mortalidade foram observados em crianças menores de um ano de idade em todo período analisado, variando entre 1,00 a aproximadamente 3,00 casos/100.000 hab. No período pós-vacinação, houve um decréscimo de 39,3% no coeficiente de mortalidade nas crianças um a quatro anos de idade. Entre os menores de um ano de idade, tal redução de 54,4%, (Figura 12).



Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Figura 12 - Distribuição dos óbitos por meningite pneumocócica e coeficiente de mortalidade, por faixa etária, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.

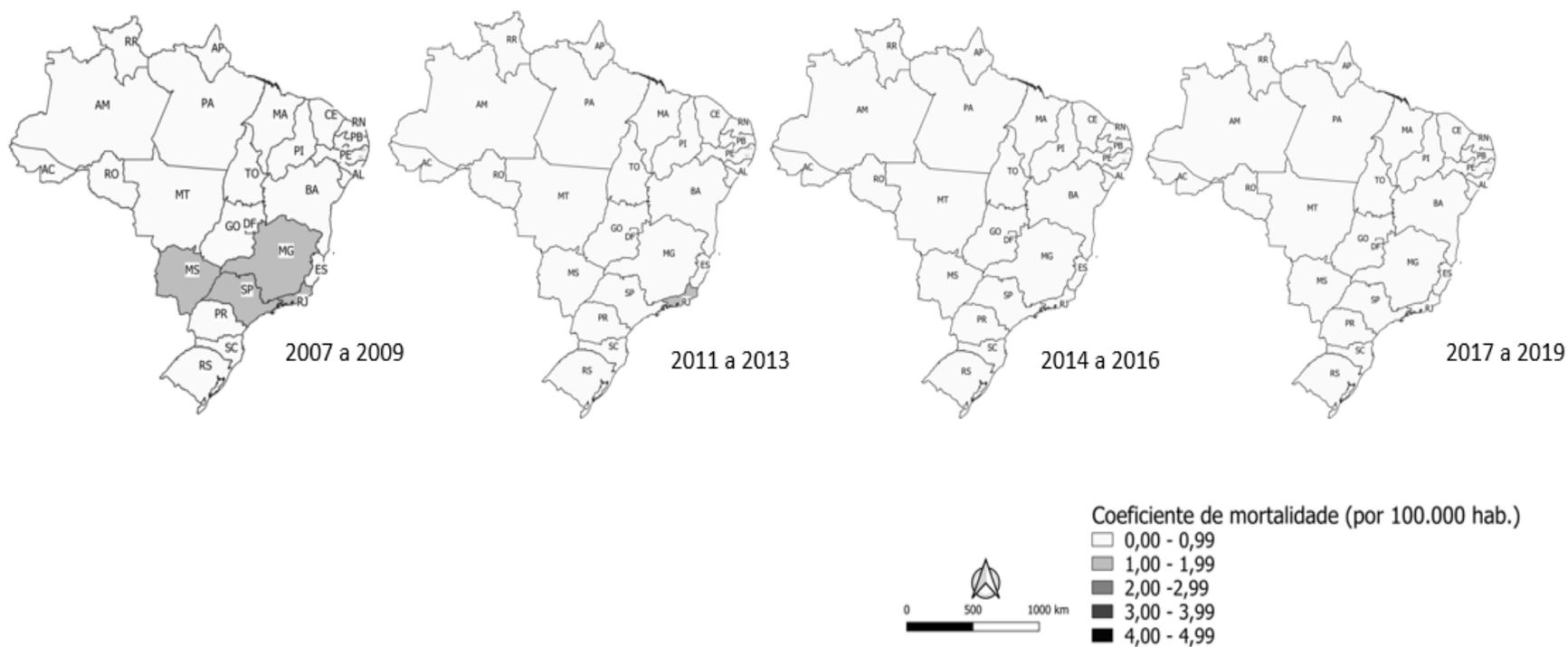
No período pré-vacinação (2007 a 2009) os mais elevados coeficientes de incidência foram observados em UFs das regiões Centro-Oeste, Sudeste, e Sul nas crianças menores de cinco anos de idade, a saber: Distrito Federal (4,42 casos/100.000 hab.), São Paulo (3,82 casos/100.000 hab.), Rio de Janeiro (3,43 casos/100.000 hab.) e Paraná (3,33 casos/100.000 hab.). Entre os anos 2011 e 2013, três UFs apresentaram os maiores coeficientes de incidência: Rio de Janeiro (2,75 casos/100.000 hab.), São Paulo (2,71 casos/100.000 hab.) e Paraná (2,14 casos/100.000 hab.). No triênio 2014 a 2016, os maiores coeficientes de incidência foram observados em São Paulo (2,34 casos por 100.000 hab.), Distrito Federal (2,08 casos/100.000 hab.) e Paraná (2,00 casos/100.000 hab.). Durante o triênio 2017 a 2019, São Paulo foi o estado que apresentou o maior coeficiente de incidência no país (2,22 casos/100.000 hab.) (Figura 13). Quando se compararam os coeficientes de incidência nas UFs nos períodos de 2007 a 2009 e 2017 a 2019, observou-se redução do coeficiente de incidência em crianças menores de cinco anos de idade, a saber: Distrito Federal (68,1%), Rio de Janeiro (57,0%), Paraná (45,9%), São Paulo (41,9%). De modo geral, nas demais UFs constatou-se que houve uma redução gradativa no período pós-vacinação em relação ao pré-vacinação para esse grupo etário.



Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Figura 13 - Coeficiente de incidência de meningite pneumocócica em menores de cinco anos de idade, por Unidade Federativa de residência, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.

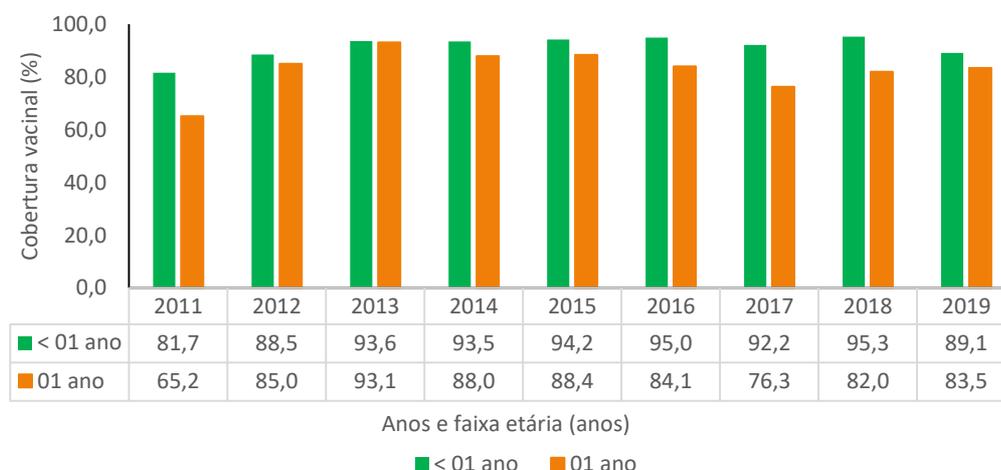
No período anterior à vacina VPC10, os maiores coeficientes de mortalidade foram observados em UFs das regiões Sudeste e Centro-Oeste: Rio de Janeiro (1,70 óbito/100.000 hab.), Minas Gerais (1,07 óbito/100.000 hab.), São Paulo (1,06 óbito/100.000 hab.) e Mato Grosso do Sul (1,53 óbito/100.000 hab.). Em 2011 a 2013 apenas o Rio de Janeiro apresentou coeficiente de mortalidade $\geq 1,00$ óbito/100.000 hab. Nos anos seguintes, todas as UFs apresentaram coeficientes de mortalidade de menos de 1,00 óbito/100.000 hab. Quando se compararam os coeficientes de mortalidade nas UFs supracitadas nos períodos de 2007 a 2009 e 2017 a 2019, observou-se redução do coeficiente de incidência em crianças menores de cinco anos de idade, a saber: Minas Gerais (69,2%), Rio de Janeiro (64,7%), Mato Grosso do Sul (56,2%) e São Paulo (34,0%). De modo geral, nas demais UFs constatou-se que houve uma redução gradativa no período pós-vacinação em relação ao pré-vacinação para esse grupo etário (Figura 14).



Fonte: SINAN Net/SVSA/MS. Sujeitos a alterações.

Figura 14 - Coeficiente de mortalidade de meningite pneumocócica em menores de cinco anos de idade, por Unidade Federativa de residência, no período pré-vacinação (2007-2009) e pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2007 a 2019.

As coberturas vacinais da VPC10 para os menores de um ano de idade mostraram-se abaixo da meta estabelecida (95,0%) em todo o período, exceto em 2016 (95,0%) e 2018 (95,3%). Para a dose de reforço, nas crianças de 1 ano, as CV foram mais baixas, não atingindo a meta durante os anos estudados (Figura 15).



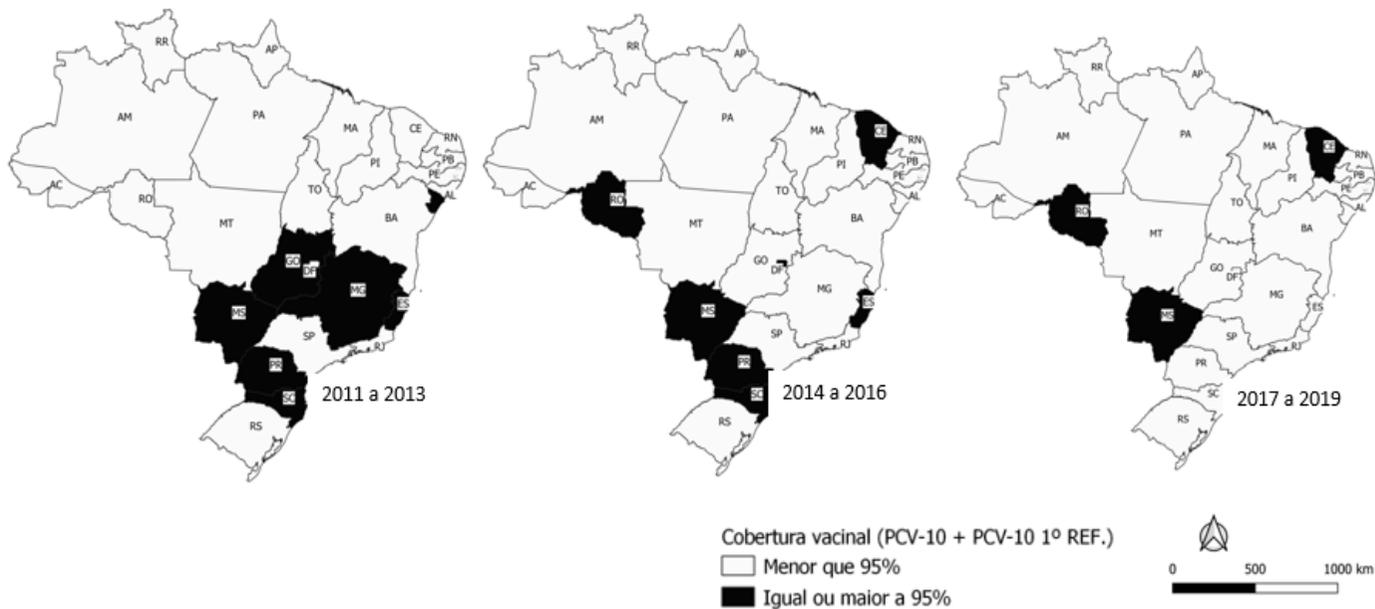
Fonte: SI-PNI. Disponível em:

http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd_pni/cpnibr.def . Gerado em 10/05/2023 às 22:20:11. Sujeitos a alterações e *BRASIL, 2019b.

Figura 15 - Coberturas vacinais no período pós-vacinação (2011-2019) da VPC10 em menores de um ano de idade e de um ano de idade, Brasil, 2011 a 2019.

Ao analisar as coberturas vacinais por Ufs, considerando o esquema vacinal completo com a dose de reforço, observou-se que durante 2011 a 2013, sete (25,9%) localizadas no Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul alcançaram a cobertura vacinal preconizada ($\geq 95\%$), sendo: Sergipe (97,8%), Minas Gerais (102,4%), Espírito Santo (100,7%), Paraná (98,8%), Santa Catarina (100,7%), Mato Grosso do Sul (101,6%) e Goiás (98,2%). No triênio 2014 a 2016, sete UFs (25,9%) localizadas nas cinco regiões do país, a saber: Rondônia (100,5%), Ceará (105,9%), Espírito Santo (96,0%), Paraná

(95,5%), Santa Catarina (100,2%), Mato Grosso do Sul (111,8%) e Distrito Federal (99,5%). Nos anos 2017 a 2019, apenas três estados (11,1%) localizados nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste cumpriram a meta, sendo: Rondônia (97,1%), Ceará (101,4%) e Mato Grosso do Sul (96,2%) (Figura 16).

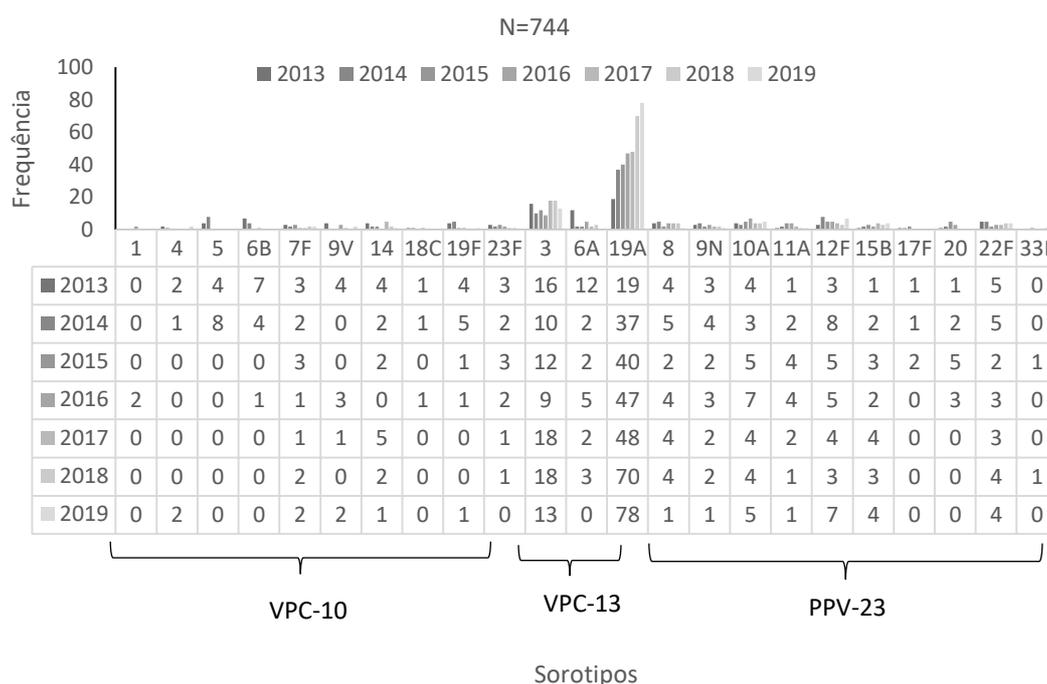


Fonte: Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI). Disponível em:

http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd_pni/cpnibr.def . Gerado em 10/05/2023 às 15:21:58. Sujeitos a alterações.

Figura 16 - Coberturas vacinais da VPC10 no período pós-vacinação (2011-2019), em menores de cinco anos de idade, por Unidade Federativa de residência, Brasil, 2011 a 2019.

A distribuição dos sorotipos presentes nas vacinas VPC10, VPC13 e VPP23 identificados nos casos DPI em crianças menores de cinco anos de idade no período de 2013 a 2019, mostrou redução dos sorotipos vacinais da VPC10. Também foi observada a diversidade e o aumento da identificação de cepas de sorotipos não presentes nesse imunobiológico. Entre esses, destaca-se a presença do 19A em maior frequência (n=339), seguida do sorotipo 3 (n=96) (Figura 17).



Fonte: Instituto Adolfo Lutz.

Figura 17 - Distribuição dos sorotipos capsulares vacinais das cepas invasivas em crianças menores de cinco anos de idade no período pós-vacinação (2011-2019) da VPC10, Brasil, 2013 a 2019.

6. DISCUSSÃO

A proporção de casos confirmados de MB com identificação etiológica não foi homogênea entre as regiões, mas não apresentou grandes alterações quando comparados os períodos pré e pós-vacinal. Esses dados sugerem que a suspeita e a confirmação etiológica dos casos de vigilância

permaneceram estáveis durante todo o período de observação. Não houve alterações na confirmação etiológica de MB. Contudo, pode ter ocorrido um aumento na sensibilidade dos métodos diagnósticos de MP ao longo do período.

A meningite pneumocócica é considerada importante causa de morbidade e mortalidade, ocorrendo em todas as UFs, faixas etárias e sexo.

O sexo como fator que contribui para a doença é amplamente discutido em doenças infecciosas e não infecciosas. Existem relatos sobre diferenças de gênero em doenças parasitárias e virais, ou seja, em geral, a incidência e a prevalência da infecção são maiores no sexo masculino (BURCKHARDT *et al.*, 2010; DIAS, 2023). De modo geral, a predominância do sexo masculino foi observada no presente estudo e corroborou com dados encontrados por outros autores (ERDEM *et al.*, 2014; NERY-GUIMARÃES, BITTENCOURT, PASTOR, 1981; DOWLING *et al.*, 1942).

Para o sexo feminino verificou-se uma maior proporção de casos e óbitos após a vacinação, conseqüentemente houve aumento pequeno, porém significativo. As hipóteses para explicar tal fenômeno incluem que o sexo feminino também foi descrito como fator de risco para desfechos adversos em idosos com meningite (BUCHHOLZ *et al.*, 2016; BURCKHARDT *et al.*, 2010). Outros estudos são necessários para examinar cuidadosamente a influência de fatores socioeconômicos e culturais que afetam a exposição, o acesso e utilização dos serviços de saúde que poderiam explicar a diminuição progressiva da proporção de casos do sexo masculino e o conseqüente aumento da contribuição de indivíduos do sexo feminino.

No período pós-vacinação foram observadas as seguintes alterações: deslocamento de casos e óbitos para faixas etárias mais avançadas (IWATA, *et al.*, 2021). A referida mudança de idade pode indicar o efeito da vacina na população-alvo. Além disso, a manutenção de níveis elevados de taxa de letalidade e redução do número de casos em todas as regiões com exceção do Sudeste.

No Brasil em todo o período estudado, os maiores coeficientes de incidência ocorreram em crianças menores de cinco anos de idade em relação aos demais grupos etários. Após a introdução da VPC10 (2011 a 2019), houve redução do coeficiente de incidência nessa faixa etária. Esse estudo corroborou com os achados de Oliveira (2017). Além disso, essa pesquisa mostrou estabilidade, e discreto aumento, no coeficiente de incidência da MP nas faixas etárias não vacinadas, ou seja, de idade igual ou maior a cinco anos.

O coeficiente de mortalidade mostrou-se mais elevado nos lactentes quando comparado com outras faixas etárias, nos períodos analisados, com gradativa redução durante o período pós-vacinação.

A MP apresentou uma taxa de letalidade variável ao longo dos anos em todas as faixas etárias. Esse estudo mostrou que o Brasil apresentou uma taxa de letalidade de MP mais elevada nos extremos de idade, principalmente em crianças menores de um ano de idade e idosos, resultados semelhantes foram relatados na literatura (PLOTKIN *et al.*, 2018). Não foram observadas reduções consistentes de letalidade no público-alvo da VPC10 e nos demais grupos etários, corroborando com outros achados da literatura (OLIVEIRA, 2017). Apesar da letalidade ser influenciada pela urgência relativa de um encaminhamento oportuno, o qual implica no acesso ao serviço de saúde de média/alta complexidade, outras variáveis relacionadas com decisões clínicas, fazem parte do encadeamento causal. Nesse trabalho não tivemos acesso a dados de prontuários para mensurar tais variáveis clínicas que incidem na letalidade.

Além disso, houve aumento no número absoluto de casos no Sudeste e reduções moderadas nos números correspondentes no Sudeste e Sul. Dentre as possíveis explicações podem ser citadas: maior concentração de aglomerados populacionais, clima frio (durante o inverno) nessas regiões que favorecem a aglomeração populacional em ambientes fechados e a transmissão respiratória de doenças (PLOTKIN *et al.*, 2018; OLIVEIRA, 2017).

A distribuição espaço-temporal mostrou que os coeficientes de incidência e de mortalidade se apresentaram mais elevados em UFs com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Tal fato pode ser explicado pela maior disponibilidade de diagnóstico em localidades mais desenvolvidas do país e também pela melhoria do diagnóstico laboratorial com a descentralização da técnica de qPCR para os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) em 2010 em algumas UFs do país (OLIVEIRA, 2017; RIBEIRO, PERCIO e MORAES, 2019). Vale destacar, o impacto que a VPC10 no Brasil proporcionou na redução dos coeficientes de incidência e de mortalidade durante todo o período pós-vacinação nas UFs para o público-alvo da vacina. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos realizados em outros países que também introduziram vacinas VPC10 na rotina de vacinação infantil (CHANG, TAMURA e FUJIKURA *et al.*, 2022; KOELMAN, BROUWER, VAN DE BEEK, 2020).

Como explicação alternativa para esse aumento no número de casos, vale ressaltar também que a literatura mostrou aumento de MP no Brasil devido a sorotipos não incluídos na VPC10 após a introdução da imunização no Calendário Nacional de Vacinação. Esse efeito é denominado substituição de sorotipos, sugerindo que a manutenção de casos e óbitos em algumas localidades e faixas etárias pode ser explicada por esse fenômeno (ALMEIDA, 2018).

Nesse estudo, após a introdução da VPC10, o aumento dos sorotipos não vacinais foi evidente, destacando-se uma redução dos sorotipos contidos na VPC10 e um aumento expressivo do sorotipo 19A, que não está contemplado nessa vacina, corroborando com resultados de outros autores. Tal fato pode sugerir a ocorrência de substituição de sorotipos no Brasil (BEREZIN *et al.*, 2020; ORDÓÑEZ E ORDÓÑEZ, 2023).

Pode-se mencionar algumas características do sorotipo 19A que podem ter sido responsáveis pelo aumento da sua identificação após a introdução da VPC10, a saber: a grande propensão em colonizar a nasofaringe, maximizando a transmissão e causar a doença invasiva, além disso, está associado com a resistência antimicrobiana, principalmente para

infecções do trato respiratório superior e leva vantagem sobre os outros tipos mais sensíveis quando expostos a esses agentes (SILVA, 2011).

A substituição de sorotipos foi relatada no México, Uruguai, Argentina, Estados Unidos, Inglaterra e no País de Gales (AGUDELO *et al.*, 2021). O fenômeno de substituição pode ocorrer de duas maneiras: a primeira seria a simples diminuição de um sorotipo presente na vacina seguida pelo aumento de um sorotipo não presente na vacina. O outro mecanismo, muito mais complexo, é a comutação capsular que ocorre quando genes que codificam para um tipo capsular são trocados, via transformação ou recombinação, por genes que codificam um tipo capsular diferente (SANTOS, 2011).

Na América do Sul, além do Brasil, alguns países que incorporaram a VPC10 no calendário de vacinação, tais como Paraguai, Peru, Colômbia e Chile vivenciaram o aumento do sorotipo 19A (PERDRIZET *et al.*, 2021). No Chile e no Brasil, o sorotipo 19A tem apresentado incremento substancial nos últimos anos, gerando preocupação por estar associado ao complexo clonal 320 de caráter pandêmico e também à resistência aos antimicrobianos. No território chileno, os dados disponíveis sugeriram que a VPC10 não apresenta proteção cruzada contra o sorotipo 19A, pois crianças vacinadas com esse imunobiológico estão apresentando doenças invasivas por esse sorotipo. Por isso, as evidências apontaram a necessidade de substituir a vacina VPC10 pela vacina VPC13 na população pediátrica naquele país (POTIN *et al.*, 2016).

O PNI utiliza diferentes estratégias para definir as metas de cobertura de cada vacina, considerando a eficácia, segurança e custo-efetividade do produto (BARBIERI, MARTINS, PAMPLONA, 2021). Para que a proteção coletiva fosse alcançada, foi estabelecida a meta mínima de 95% de cobertura vacinal para a vacina VPC10 (BRASIL, 2022b).

A maioria das UFs mostrou um declínio preocupante nas taxas de cobertura vacinal, que consistentemente ficaram aquém do nível de 95% recomendado pelo Ministério da Saúde. Diversos fatores podem contribuir para a queda das coberturas vacinais: medo dos eventos adversos, notícias

falsas, movimentos antivacina e desestruturação ou sucateamento de serviços de saúde. Soma-se a isso, os horários restritos de funcionamento das unidades de saúde e o sub-registro das doses aplicadas no SI-PNI, dificultando, respectivamente, o acesso aos imunobiológicos e o monitoramento das metas de vacinação (DOMINGUES *et al.*, 2019).

Destaca-se a necessidade urgente de estratégias para o alcance das coberturas vacinais, englobando a comunicação social, busca ativa de não vacinados nas populações-alvo, parcerias com escolas e universidades, ampliação dos horários de funcionamento dos postos de vacinação, mobilização da sociedade civil e colaboração das sociedades científicas em parceria com as três instâncias de gestão, bem como o estabelecimento de parcerias intra e intersetoriais (DOMINGUES *et al.*, 2019).

A cultura, exame padrão ouro para confirmação diagnóstica de casos e óbitos pela doença, foi o exame laboratorial mais utilizado. Ressalta-se que, embora o exame de cultura tenha sido o mais utilizado, houve redução de casos e óbitos confirmados por essa técnica. Esta informação é relevante, pois é através da cultura que se torna possível isolar a cepa pneumocócica para identificação do sorotipo e para diversos testes de classificação e resistência bacteriana. Além disso, houve aumento dos casos diagnosticados por qPCR ao longo do período analisado. A técnica de PCR em tempo real pode auxiliar na detecção dos casos de MP quando a cultura se apresenta negativa, tanto em quadros iniciais de infecção e quanto nos casos em que o paciente fez uso de antimicrobianos previamente à admissão no serviço de saúde (RIOS, 2014).

O uso de dados secundários em estudos epidemiológicos pode apresentar limitações, com vieses que abrangem desde a captação de casos até a entrada de dados no sistema de informação. Como limitação do estudo foram observados vieses de informação, principalmente relacionados à evolução dos casos. Considera-se que uma proporção substancial de casos que provavelmente eram *S. pneumoniae* pode não ter sido capturada pela vigilância, levando a uma subestimação da carga da meningite pneumocócica e sendo classificada como meningite bacteriana por outras

bactérias (não especificada). Apesar disso, como dito acima, a proporção de confirmação etiológica foi constante no período. Os dados dos sorotipos publicados nos boletins também apresentaram limitações, pois constavam dados por faixa etária unicamente para a DPI, sem estar detalhado para MP e além disso, não tinha informações sobre as localidades dos sorotipos, podendo, portanto, não ter representatividade da população brasileira. Soma-se a isso, o caráter não probabilístico e, voluntário, da remessa de espécimes para análise de sorotipos. Portanto, os dados precisam ser examinados com cautela.

Além disso, algumas variáveis apresentaram campos em branco, ignorados e também podem ter sido digitadas incorretamente, causando subestimação ou superestimação na análise das variáveis estudadas. Os efeitos desse viés foram minimizados neste estudo com uma breve descrição das variáveis, calculando e mensurando dados ignorados e/ou em branco.

A maior limitação dos estudos ecológicos é a falácia ecológica que resulta de se fazerem inferências causais em relação a indivíduos tendo como base observações de conglomerados e advém da distribuição heterogênea da exposição ao fator em estudo e outros cofatores dentro dos próprios grupos. Considera-se também como outro importante problema metodológico dos estudos ecológicos a limitação no controle de variáveis de confusão.

Recomenda-se a melhoria do diagnóstico laboratorial, juntamente com a qualificação da vigilância e notificação da MP, bem como a das melhorias das coberturas vacinais.

Uma medida que poderia melhorar o conhecimento dos sorotipos circulantes seria a implantação de uma vigilância sentinela de base laboratorial dos casos de DPI mediante qualificação de centros regionalizados de coleta de espécimes para encaminhamento ao IAL e a partir daí, gerar evidências mais robustas e representativas da necessidade de substituição da atual VPC10 para vacinas que contemplem mais sorotipos do pneumococo e também possíveis mudanças de faixas etárias do público-alvo do imunizante.

No Brasil, ressalta-se que a tomada de decisão por parte do PNI para a introdução das vacinas, leva em consideração múltiplos critérios: epidemiológico, imunobiológico, tecnológico, sanitário, orçamentário e de sustentabilidade.

7. CONCLUSÃO

É relevante monitorar a situação epidemiológica da MP no Brasil, nos anos anteriores e posteriores a implantação da VPC10 no Calendário Nacional de Vacinação, permitindo avaliar o impacto da estratégia de vacinação adotada no país, além de orientar ações e tomadas de decisão nos âmbitos da vigilância epidemiológica e laboratorial. A análise da distribuição espaço-temporal contribuiu para a identificação de localidades onde a cobertura vacinal deve ser melhorada. Ressalta-se também a necessidade do monitoramento do perfil de resistência antimicrobiana. Esta é atualmente uma das maiores preocupações em saúde pública, uma vez que antimicrobianos muito usados estão se tornando ineficazes, restringindo as opções terapêuticas.

Os achados apresentados neste estudo demonstraram uma participação progressivamente maior de adultos com faixas etárias mais avançadas no período pós-vacinação e ocorreu redução na participação da faixa etária pediátrica.

Além disso, evidenciou que a VPC10 no Brasil reduziu os casos de doença pneumocócica invasiva causada por sorotipos contemplados na VPC10 em menores de cinco anos de idade. No entanto, o progresso tem sido continuamente prejudicado pelas baixas coberturas vacinais desse público-alvo da vacina em várias UFs, mantendo-os sempre com os mais elevados números de casos e coeficientes de incidência nos períodos pós-vacinação e prejudicado também pela substituição de sorotipos (*replacement*).

As VPCs de espectro mais amplo poderiam fornecer proteção direta e indireta expandida contra o sorotipo 19A e outros sorotipos adicionais de

importância crescente se administrados a crianças no Calendário Nacional de Vacinação. Após a implantação da vigilância e da verificação da circulação dos diversos sorotipos de pneumococo seria decidida a necessidade de uma mudança na estratégia de vacinação, o que implica na realização de estudos de eficiência alocativa de recursos.

8. REFERÊNCIAS

AGUDELO, C.I. *et al.* The direct effect of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in the Latin American and Caribbean region (SIREVA 2006–17): a multicentre, retrospective observational study. **The Lancet Infectious Diseases**. Volume 21, número 3, p. 405-417, 2021, ISSN 1473-3099, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920304898>

ALMEIDA S.C.G. **Distribuição de sorotipos, perfil de suscetibilidade antimicrobiana e caracterização molecular de cepas de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de doença pneumocócica invasiva nos períodos pré e pós a introdução da vacina pneumocócica 10-valente no Brasil.** Tese de doutorado. São Paulo: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Área de concentração: Pesquisa laboratoriais em Saúde Pública. 2018. p.149. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1005436>. Acesso em: 08 fev 2023.

ALVARADO, S. *et al.* Efecto de la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en el área sur de Santiago de Chile, 2009-2015. **Rev Panam Salud Publica**, v. 42, p. 1-20, 2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6398315/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

ALVES, S.S. *et al.* *Streptococcus pneumoniae*: aspectos microbiológicos, clínicos, terapêuticos e vacinais. In: CARVALHO, Clarice Maia *et al* (org.). **Atualidades em Medicina Tropical na América do Sul: Microbiologia.: *Streptococcus pneumoniae*: aspectos microbiológicos, clínicos, terapêuticos e vacinais.** Luís Marcelo Aranha Camargo: Strictu Sensu, 2021. p. 1-135. Disponível em: <https://sseditora.com.br/wp-content/uploads/8-Streptococcus-pneumoniae-ASPECTOS-MICROBIOLOGICOS-CLINICOS-TERAPEUTICOS-E-VACINAIS.pdf> . Acesso em: 17 out. 2023.

BARBIERI, C.L.A., MARTINS L.C., PAMPLONA, Y.A.P. **Imunização e cobertura vacinal: passado, presente e futuro.** Santos (SP): Editora Universitária Leopoldianum, 2021. 221 p.; il. ISBN: 978-65-87719-10-8. Disponível em: <https://www.unisantos.br/wp-content/uploads/2021/05/IMUNIZA%C3%87%C3%83O.pdf> . Acesso em: 08 fev. 2023.

BATISTA, L. F.; BARBOSA, S. M.; DIAS, F. M. Meningite bacteriana: uma revisão. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 26, n. 2, p. 135-145, maio/ago. 2022.

BEREZIN, E.N. *et al.* Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. **Vaccine**. Volume 38, número 7, página 1740-1745, 2020. ISSN 0264-410X, Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19316809> . Acesso em: 08 fev. 2023.

BIERRENBACH, A.L. *et al.* Combined effect of PCV10 and meningococcal C conjugate vaccination on meningitis mortality among children under five years of age in Brazil. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 14, n. 5, p. 1138-1145, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989885/pdf/khvi-14-05-1391431.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2022.

BRANDILEONE, M.C.C. *et al.* Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **Vaccine**, v. 36, n. 19, p. 2559-2566, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18304791>. Acesso em: 16 abr. 2022.

BRANDILEONE, M.C.C. *et al.* Long-term effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in Brazil. **Vaccine**. Volume 37, número 36, p. 5357-5363. 2019, ISSN 0264-410X. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1930934X> . Acesso em: 11 mai 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Transferência de Arquivos**. [sd]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/#> .

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Imunizações. Cobertura. Brasil**. [sd]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/imunizacoes-desde-1994/>. Acesso em: 08 fev 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Projeção da população das unidades da federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030.** [sd]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/projpopuf.def>

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Projeção da população do Brasil por sexo e idade simples: 2000-2060.** [sd]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/projpopbr.def>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Meningite Instruções para Preenchimento ficha de Investigação – SINAN NET.** 2007. 4 p. Disponível em: https://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Meningite/Meningite_v5_instr.pdf . Acesso em: 13 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec. **Vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco: relatório de recomendação.** 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Vacina_PneumococicaConjugada-13valente_CP69_2018.pdf. Acesso em: 26 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe técnico N° 0010476889; SEI 25000.128079/2019-81: Informe técnico para Implantação da Vacina Pneumocócica conjugada 13-valente em pacientes de risco ≥ de 5 anos de idade.** Brasília, 2019a. 18 p. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/informe-tecnico->

[pneumo13-pacientesderisco-menoresde5anos.pdf](#) . Acesso em: 01 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Saúde Brasil 2019**: Uma análise da situação de saúde com enfoque nas doenças imunopreveníveis e na imunização. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b. 520p. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/Saude-Brasil-2019-capitulo-06.pdf> . Acesso em: 07 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 5ªed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019c. 174 p. ISBN 978-85-334-2746-4. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf . Acesso em: 16 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022a. 1.126 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf . Acesso em: 07 set. 2023.

BRASIL. Tribunal de Contas da União. **Sumário: relatório de auditoria operacional. Avaliação da organização e da**

coordenação das intervenções públicas para garantia da cobertura vacinal (CV) recomendada e apoio às atividades do programa nacional de imunizações (PNI). Diminuição da cobertura vacinal. Desconhecimento da contribuição das múltiplas causas. Deficiências na confiabilidade dos dados. Necessidade de aprimoramento das instâncias de coordenação e de integração dos sistemas de informação. Monitoramento. Recomendações. Notificação da decisão. 2022b. Disponível em: <https://portal.tcu.gov.br/data/files/EC/90/02/48/0DAC48102DFE0FF7F18818A8/040.655-2021-0%20%20VR%20%20Auditoria%20Operacional%20Programa%20Nacional%20de%20Imunizacoes%20PNI.pdf> . Acesso em 08 fev 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 217, de 01 de março de 2023**: Altera o Anexo 1 do Anexo V à Portaria de Consolidação GM/MS nº 4, de 28 de setembro de 2017, para substituir o agravo "Acidente de trabalho: grave, fatal e em crianças e adolescentes" por "Acidente de Trabalho" na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos em de saúde pública, nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. 2023a. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-420-de-2-de-marco-de-2022-383578277> . Acesso em: 16 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2023b. 176 p. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/calendarios/manual-dos-centros-de->

[referencia-para-imunobiologicos-especiais-6a-edicao-2023.pdf](#) .

Acesso em: 18 out 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Imunização e Doenças Imunopreveníveis. Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização. **Instrução Normativa que instrui o Calendário Nacional de Vacinação – 2023**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023c. 16 p. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao/calendario-vacinal-2023/instrucao-normativa-calendario-nacional-de-vacinacao-2023>.

Acesso em: 18 out 2023.

BRUEGGEMANN, A.B. *et al.* Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. **The Lancet Digital Health**, v. 3, n. 2, p. 360-370, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589750021000777> . Acesso em: 16 abr. 2022.

BUCHHOLZ, G. *et al.* Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Critical Care*. v. 20, n. 312 2016. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1498-8>. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1498-8#citeas> . Acesso em: 13 jul 2022.

BURCKHARDT, I. *et al.* (2010). Risk factor analysis for pneumococcal meningitis in adults with invasive pneumococcal infection. **Epidemiologia e Infecção**. 2010. v.138, n.9, p. 1353-

1358. doi:10.1017/S0950268809991683 Disponível em:
<https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/risk-factor-analysis-for-pneumococcal-meningitis-in-adults-with-invasive-pneumococcal-infection/5736E9C51FD3B7A91B896A688F2F155A> . Acesso em: 13 jul 2022.

CACERES, D.C. *et al.* Pneumococcal meningitis trends after pneumococcal conjugate vaccine introduction in Colombia: An interrupted time-series analysis. **Hum Vaccin Immunother.**, v. 14, n. 5, p. 1230-1233, 2018. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989909/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

CASSIOLATO, A.P. Características fenotípicas e moleculares de cepas de *Streptococcus pneumoniae* do sorotipo 19A isoladas de doenças invasivas e de portadores antes e após a introdução da vacina conjugada 10-valente no Brasil. 2019. Tese (Doutorado em Ciências) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2019. Área de concentração: Pesquisas laboratoriais em Saúde Pública. Orientação: Profa. Dra. Maria Cristina de Cunto Brandileone. Disponível em:
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1395390/ana-paula-cassiolato-tese-apc-defesa-final-ana-paula-cassiolato-1.pdf> . Acesso em: 18 out 2023.

CHANG, B., TAMURA, K., FUJIKURA, H. *et al.* Pneumococcal meningitis in adults in 2014–2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. **Scientific Report.** v.12, n.3066, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06950-w> . Acesso em: 11 mai 2023.

COHEN, R. *et al.* The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014. **Hum Vaccin Immunother.**, v. 12, n. 2, p. 277-284, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5049719/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

CÔRTEZ, M.C.J.W. **Vigilância das meningites na Região Metropolitana de Belo Horizonte, MG, 1999: o uso dos sistemas de informação em saúde e o método da captura-recaptura na estimação da incidência e da subnotificação.** Maria da Conceição Juste Werneck Côrtes. Belo Horizonte, 2002. 219 p. Tese (Doutorado): Medicina Tropical. Faculdade de Medicina da UFMG. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/ECJS-7SVH3A?locale=es> . Acesso em: 12/12/2021.

COSTA, I.D.C. **Avaliação da reprodutibilidade do diagnóstico final das meningites em Belém, no ano de 2009.** 2011. 102 f. Tese (Doutorado) - Curso de Mestrado Profissional em Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz-Fiocruz, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/24689/1/771.pdf> . Acesso em: 02 fev. 2019.

CRELLEN, T. *et al.* Seasonal upsurge of pneumococcal meningitis in the Central African Republic. **Wellcome Open Res**, v. 3, p. 1-16, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6480959/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

DAVIS, S. Pneumococcal meningitis. **Prof Nurs Today**, p.1-4, 2017. Disponível em:

<http://www.pntonline.co.za/index.php/PNT/article/download/921/1559>

. Acesso em: 02 out. 2019.

DOMACHOWSKE, J.; SURYADEVARA, M. **Vaccines: a clinical overview and practical guide**: Springer, 2021. 482 p. Disponível em: <https://pt.b-ok.lat/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

DIAS, S. P. **Sex and gender differences in bacterial meningitis**. 2023. Universiteit van Amsterdam. ISBN 978-94-6458-774-6. Disponível em: <https://pure.uva.nl/ws/files/117711514/Thesis.pdf#page=78> . Acesso em: 06 set. 2023.

DOMINGUES, C.M.A.S. **Avaliação da efetividade da vacina antipneumocócica 10 valente na redução da doença pneumocócica invasiva em crianças brasileiras: estudo caso controle multicêntrico**. 2014. 150 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, 2014. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/18910>. Acesso em: 16 maio 2022.

DOMINGUES, C.M.A.S. *et al.* Vacina Brasil e estratégias de formação e desenvolvimento em imunizações. **Epidemiol Serv Saúde**. 2019;28(2):e20190223. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742019000200024>. Acesso em: 16 maio 2022.

DOWLING, H.F. *et al.* Meningite Pneumocócica. **The New England Journal of Medicine**. 25 jun. 1942. v. 226, n. 26, p. 1015–1018.

DULLIUS, C.R. *et al.* **Características microbiológicas do *Streptococcus pneumoniae* em pacientes internados por doença**

pneumocócica invasiva em hospital terciário. 2017. 82 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências de Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017. Disponível em: <https://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/7460>. Acesso em: 13 out. 2023.

EUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORT. **Synflorix Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed).** 2017. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/synflorix-epar-summary-public_en.pdf. Acesso em: 26 out. 2023.

EL-NAWAWY, A.A. *et al.* Nasopharyngeal Carriage, Capsular and Molecular Serotyping and Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* among Asymptomatic Healthy Children in Egypt. **Journal Of Tropical Pediatrics**. p.455-463.2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428194>. Acesso em: 02 out. 2019.

ERDEM, H. *et al.* Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 19, p. 13–19, 1 fev. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971213003044> . Acesso em: 25 mai 2021.

FAYE, P.M. *et al.* Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Meningitis and Pneumonia Hospitalizations in Children aged <5 Years in Senegal, 2010–2016. **Clin Infect Dis**, p. 1-11, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6756160/>. Acesso em: 16 abr. 2021.

GARCIA, W.J.M. *et al.* **Uso de técnicas moleculares para determinação de *Streptococcus pneumoniae* e sorotipos colonizadores da nasofaringe na era pós-vacinal.** 2013. 46 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Wesley José Moreira Garcia, 2013. Disponível em: <https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/59/o/WesleyGarcia2013.pdf> . Acesso em: 13 out. 2023.

GRANDO, I.M. **Impacto da vacina pneumocócica conjugada 10 valente na meningite pneumocócica em crianças até 2 anos de idade no Brasil.** 2013. 77 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências e Tecnologias em Saúde, Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2013. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/15015>. Acesso em: 02 out. 2019.

GUZIEJKO, K. *et al.* Pneumococcal meningitis and COVID-19: dangerous coexistence. A case report. **Bmc Infectious Diseases**, v. 22, n. 182, p. 2-6, 2022. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07156-1>. Acesso em: 16 abr. 2022.

GUZMAN-HOLST, A. *et al.* Impact after 10-year use of pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian national immunization program: an updated systematic literature review from 2015 to 2020. **Hum Vaccin Immunother**, v. 18, n. 1, p. 1-17, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920160/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

HIROSE, T.E.; MALUF, E.M.C.P.; RODRIGUES, C.O. Pneumococcal meningitis: epidemiological profile preand post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine. **Jornal de Pediatria**. p. 130-135. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572015000200130 . Acesso em: 02 out. 2019.

IWATA, S. *et al.* Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. **Journal of Infection and Chemotherapy**. Volume 27, número 4, 2021, p. 604-612, ISSN 1341-321X. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.11.019>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X20304268> . Acesso em: 11 mai 2023.

JAROVSKY, D.; BEREZIN, E.N. Impact of PCV10 on pediatric pneumococcal disease burden in Brazil: time for new recommendations? **J Pediatr**. Rio J. 2023;99(S1):S46-S56. Disponível em: <https://www.jped.com.br/pt-pdf-X2255553623035630> . Acesso em: 18 out 2023.

JOKINEN, J. *et al.* Impact of Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Finnish Children – A Population-Based Study. **Plos One**, p. 1-11, 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120290>. Acesso em: 16 abr. 2022.

KADIOGLU, A. *et al.* The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. **Nature Reviews Microbiology**, v.6, n.4, p. 288-301, 2008.

KFOURI, R.A. *et al.* **Controvérsias em imunizações 2012**. Segmento Farma Editores Ltda., 2013. 156 p. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/books/controversias-imunicacoes-2012.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2022.

KIMBERLIN, D.W. *et al.* **Red Book: 2018–2021 Report of the Committee on Infectious Diseases**. Committee On Infectious Diseases American Academy Of Pediatrics, 2018. 1265 p. Disponível em: <https://pt.b-ok.lat/s/?q=Red+Book%3A+2018%E2%80%932021+Report+of+the+Committee+on+Infectious+Diseases> . Acesso em: 16 abr. 2022.

KOELMAN, D.L.H.; BROUWER, M.C.; VAN DE BEEK, D. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. **Clinical Microbiology And Infection**, p. 199-204, 2020. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(19\)30210-1/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(19)30210-1/fulltext). Acesso em: 16 abr. 2022.

LAVAL, C. B.; *et al.* Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. *CMI*, v. 12, n. 2, p. 50–55, 2006.

LETSA, T. *et al.* Pneumococcal meningitis outbreak and associated factors in six districts of Brong Ahafo region, Ghana, 2016. **Bmc Public Health**. p. 1-10. 2018. Disponível em: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-5529-z>. Acesso em: 02 out. 2019.

LOUGHRAN, A.J. *et al.* *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation. **Microbiol Spectr.**, v. 2, n. 7, p. 1-31, 2019. Disponível

em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422050/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

LUNDGREN, F.L.C. *et al.* Conhecimento do nosso pneumococo. **J. Bras. Pneumol.**, p. 343-344. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/5zjpRGx8TyYryRpJ9cpxnkp/?lang=pt>. Acesso em: 16 abr. 2022.

MARCH, M.F.B.P. *et al.* Resistência Antimicrobiana do Pneumococo aos Antibióticos Beta-Lactâmicos. **Pulmão RJ**, v. 8, n. 22, p. 9-13, 2013. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/sopterj_redesign_2017/revista/2013/n_03/04.pdf. Acesso em: 13 out. 2023.

MARCH, M.F.B.P. *et al.* Pneumonia adquirida na comunidade em crianças e vacinação antipneumocócica 10 valente: atualização. **Rev Ped Soperj**, v. 3, n. 18, p. 13-24, 2018. Disponível em: http://revistadepediatricsoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1057. Acesso em: 16 abr. 2022.

MEDEIROS, M.I.C. **Sorotipos e perfil da resistência antimicrobiana do *Streptococcus pneumoniae*: implicações clínicas na doença invasiva e no programa nacional de imunizações (1998-2013)**. 2015. 151 f. Tese (Doutorado) - Curso de Enfermagem, Programa de Pós-graduação Enfermagem Fundamental, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-28012016-144027/pt-br.php>. Acesso em: 02 out. 2019.

MERCHÁN-HAMANN, E. Diagnóstico macrorregional da situação das endemias das Regiões Norte e Nordeste. **Informe Epidemiológico**

do SUS, Brasília, v. 6, n. 3, p. 43-114, jul./set. 1997. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731997000300007 . Acesso em 12 ago 2023.

MERCHÁN-HAMANN, E.; TAUIL, P.L. Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 1, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/zTjbDrwQD8d7vRDvNspzbXM#> . Acesso em 12 ago 2023.

MIRRI, G. *et al.* *Streptococcus Pneumoniae* as an Unusual Aetiology of Meningitis Sepsis in a 72 Hours Newborn: A Case. **Archives Of Medicine**, v. 1, n. 11, p. 1-3, 2019. Disponível em: <https://www.itmedicalteam.pl/articles/pstreptococcus-pneumoniae-as-an-unusual-aetiology-of-meningiti>. Acesso em: 16 abr. 2022.

MPABALWANI, E.M. *et al.* Declines in Pneumonia and Meningitis Hospitalizations in Children Under 5 Years of Age After Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Zambia, 2010–2016. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, p. 58-65, 2019. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/69/Supplement_2/S58/5561329. Acesso em: 16 abr. 2022.

MUKERJI, R. *et al.* New Strategy Is Needed to Prevent Pneumococcal Meningitis. **Pediatr Infect Dis J.**, v. 39, n. 4, p. 298-304, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182241/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

NEVES, F. P. G. *et al.* Nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine. **BMC Infect. Dis**, v. 13, v. 313, p. 1-7, 2013.

NERY-GUIMARÃES, R.; BITTENCOURT, L.C.M.; PASTOR, M.V.A. Meningites virais e bacterianas no município do Rio de Janeiro (Brasil): algumas considerações sobre o sistema de informações em saúde sobre a distribuição da doença no espaço urbano. **Revista de Saúde Pública**, v. 15, p. 379–394, Ago. 1981. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/9QH4BrcTsWtXRYPPzZqgnRSw/abstract/?lang=pt> . Acesso em: 25 mai 2021.

NHANTUMBO, A.A. *et al.* Surveillance of impact of PCV-10 vaccine on pneumococcal meningitis in Mozambique, 2013 – 2015. **Plos One**, p. 1-12, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177746>. Acesso em: 16 abr. 2022.

OLIGBU, G. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis, England and Wales, July 1, 2000-June 30, 2016. **Emerg Infect Dis**, v. 9, n. 25, p. 1708-1718, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441745/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

OLIVEIRA, L.S.C. ***Streptococcus pneumoniae* isolados simultaneamente de líquido, sangue e nasofaringe de crianças com meningites pneumocócicas: suscetibilidade, sorotipos e tipagem da PspA.** Goiânia, 2007. 93f. Orientadora: Fabiana Cristina Pimenta e Co-Orientadora: Ana Lúcia S. S. Andrade. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, 2007. Disponível em:

<https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/59/o/LucianaCruzII-2007.pdf>.

Acesso em: 18 out 2023 .

OLIVEIRA, D.S. **Distribuição de meningite pneumocócica no Brasil e distribuição e análise espacial de meningite pneumocócica no Estado de São Paulo, no período pré (2005 a 2009) e pós-vacinação infantil (2011 a 2013).** 2017. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. doi:10.11606/T.5.2017.tde-07082017-102921. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5134/tde-07082017-102921/publico/DaniseSennaOliveira.pdf> . Doutorado em ciências. Acesso em: 08 abr. 2023.

OLIVEIRA, D.S. *et al.* Spatial analysis of pneumococcal meningitis in São Paulo in the pre- and post-immunization era. **Revista de Saúde Pública**, v. 59, n. 53, p.1-12, 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102019000100249. Acesso em: 03 out. 2019.

OLIVEIRA, R.X. *et al.* Resistência antimicrobiana na pneumonia adquirida na comunidade: revisão de literatura. Vittalle – Revista de Ciências da Saúde, v. 33, p. 76-88, 2021. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/12659>. Acesso em: 13 out. 2023.

ORDÓÑEZ J.E, ORDÓÑEZ A. A cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccines in infants and herd protection in older adults in Colombia. **Expert Review of Vaccines**. 2023. 22:1, 216-225. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1080/14760584.2023.218>

[4090?scroll=top&needAccess=true&role=tab&aria-labelledby=cit](#)

Acesso em: 08 Mai 2023.

Palmeira R.C., *et al.* A resistência do *Streptococcus pneumoniae* em crianças com infecções respiratórias. **Revista de Pediatria SOPERJ**. 2008;9(2):0. Disponível em:

http://revistadepediatricsoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=114#:~:text=A%20melhor%20forma%20de%20lidar,a%20dissemina%C3%A7%C3%A3o%20nosocomial%20da%20infec%C3%A7%C3%A3o .

Acesso em: 18 out 2023.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Pneumococcal Disease**. Disponível em:

<http://www.paho.org/immunizationtoolkit/spanish/wpcontent/uploads/2017/05/Chapter16-PneumococcalDisease.pdf>. Acesso em: 02 out.

2019.

PERDRIZET, J. *et al.* Análise de custo-efetividade da substituição da vacina pneumocócica conjugada 10-valente (PCV10) pela 13-valente vacina pneumocócica conjugada (PCV13) em lactentes do Brasil. 2021. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**. 17:4, 1162-1172, DOI: 10.1080/21645515.2020.1809266 .

PLOTKIN, S.A. *et al.* **Plotkin's Vaccines**. 7. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2018. 2331 p.

POBB, K. *et al.* Aspectos epidemiológicos e influência de variáveis climáticas nos casos notificados de meningite em crianças no município de Ponta Grossa – PR, 2002-2011. **Revista Brasileira de Climatologia**, p. 202-213, 2013. Disponível em:

<https://ojs.ufgd.edu.br/index.php/rbclima/article/view/13736/7071>.

Acesso em: 16 abr. 2022.

POLKOWSKA, A. Long-term population effects of infant 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on pneumococcal meningitis in Finland. **Vaccine**, p. 3216-3224, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21001869?via%3Dihub>. Acesso em: 16 abr. 2021.

POTIN, M. *et al.* Opinión del Comité Consultivo de Inmunizaciones Sociedad Chilena de Infectología: Vacuna neumocócica conjugada en niños y la emergencia de serotipo 19A. **Rev. chil. infectol.** 2016 Jun; 33(3): 304-306. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000300009&lng=es . Acesso em: 20 mai 2023.

QUESADA, M.G. *et al.* Serotype Distribution of Remaining Pneumococcal Meningitis in the Mature PCV10/13 Period: Findings from the PSERENADE Project. **Microorganisms**, p. 2-21, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8066874/pdf/microorg-anisms-09-00738.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2022.

REIS, J. N. *et al.* Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in an Urban Slum Community. *J Infect*, v. 57, n. 3, p. 204–213, 2008.

REY, L. C. *et al.* Antimicrobial susceptibility and serotypes of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children with pneumonia and in children attending day-care centres in Fortaleza, Brazil. *Int J Antimicrob*, v. 20, n. 2, p. 86-92, 2002.

RIBEIRO, I.G.; PERCIO, J.; MORAES, C. Avaliação do sistema nacional de vigilância da doença meningocócica: Brasil, 2007-2017. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, v. 3, n. 28, p. 1-11, 2019.

Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222019000300307&lang=pt. Acesso em: 04 fev. 2020.

RIOS, D.R.S.R. **Detecção e caracterização molecular de *Streptococcus pneumoniae* diretamente de fluidos estéreis.** Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Farmácia. Salvador-BA. 2014. 70 f. Disponível em:
<https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/22621/1/RIOS%20RSR-UFBA.pdf> . Acesso em: 07/09/2023.

SANTOS, S.R. **Determinação dos sorotipos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* por Multiplex-PCR sequencial.** Dissertação (mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo-SP. 2011. 109 f. Disponível em:
https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-12092012-100134/publico/Mestrado_Silvia_Regina_dos_Santos_final.pdf.
Acesso em: 07 set. 2023.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Boletim: Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** Brasil, 2013. 42 p. Disponível em:
<http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim>. Acesso em: 13 Jul. 2022.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Boletim: Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** Brasil, 2014. 41 p. Disponível em:
<http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim>. Acesso em: 13 Jul 2022.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Boletim: Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** Brasil, 2015. 43 p. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim>. Acesso em: 13 Jul 2022.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Boletim: Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** Brasil, 2016. 43 p. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim>. Acesso em: 13 Jul 2022.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Boletim: Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** Brasil, 2017. 41 p. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim> . Acesso: 13 Jul 2022.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Boletim: Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** Brasil, 2018. 41 p. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim> . Acesso em: 13 Jul 2022.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. **Boletim: Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva II.** Brasil, 2019. 38 p. Disponível em:

<http://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim>. Acesso em: 13 Jul 2022.

SÃO PAULO. Governo de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças - CCD/SES-SP. **Meningites Bacterianas: Diagnóstico e Caracterização Laboratorial dos Agentes Etiológicos. Boletim Epidemiológico Paulista (Bepa)**, v. 18, n. 115, p. 69-86, 2021. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/index.php/BEPA182/issue/view/2648/398>. Acesso em: 16 abr. 2022.

SANCHEZ, G.V. *et al.* Pneumococcal Disease Outbreak at a State Prison, Alabama, USA, September 1–October 10, 2018. **Emerg Infect Dis.**, p. 1949-1952, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237874/>. Acesso em: 16 abr. 2021.

SCHOSSLER, J.G.S. *et al.* Perfil etiológico das meningites bacterianas, notificadas entre 1999 e 2010 no Rio Grande do Sul. **Saúde (Santa Maria)**, v. 38, n. 2, p. 65-76, 2012. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/5863/pdf>. Acesso em: 16 abr. 2022.

SILVA, D.S. *et al.* **Padronização do diagnóstico por PCR tempo real para meningite meningocócica e teste de amostras clínicas de líquido de crianças com suspeita de meningoencefalite.** 2018. 66 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Departamento de Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/41843>. Acesso em: 31 ago. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States. **Revista Imunizações**, v. 15, n. 22, p. 1-43, set. 2022. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/revistas/revista-imuniz-sbim-v15-n2-2022.pdf>. Acesso em: 26 out. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MICROBIOLOGIA (Brasil). **Microbiologia in foco**. 2011. Disponível em: <https://sbmicrobiologia.org.br/wp-content/uploads/2015/09/Revista13.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2020.

SUWANTIKA, A.A. *et al.* Cost-Effectiveness and Budget Impact Analyses of Pneumococcal Vaccination in Indonesia. **J Environ Public Health**, v. 2021, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8096558/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

UNITED STATES. Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for Use Among Children --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. **Morbidity And Mortality Weekly Report (MMWR)**, v. 59, n. 09, p. 258-261, 2010. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5909a2.htm>. Acesso em: 26 out. 2023.

VARELA, F.H. **Sete Anos Após a Introdução da Vacina Pneumocócica 10 Valente no Programa Nacional de Imunizações no Brasil: Impacto Direto e Indireto**. 2019. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de E Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto

Alegre, 2019. Disponível em:
https://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/8776/5/DIS_FERNANDA_HAMMES_VARELA_COMPLETO.pdf. Acesso em: 26 out. 2023.

ANEXOS

Anexo A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

	<p> FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB </p>									
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA										
Título da Pesquisa: Caracterização do perfil epidemiológico e distribuição espaço-temporal dos casos de meningite por <i>Streptococcus pneumoniae</i> nos períodos pré e pós-implantação da vacina pneumocócica 10-valente no Brasil, 2007 a 2019.										
Pesquisador: CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO										
Área Temática:										
Versão: 2										
CAAE: 58443722.0.0000.0030										
Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília										
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 5.507.089										
Apresentação do Projeto:										
Conforme documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1906920.pdf", postado em 24/06/2022:										
*Desenho:										
Para a caracterização dos casos de meningite pneumocócica, será realizado um estudo descritivo do tipo série de casos. A distribuição espaçotemporal, será realizada por meio de um estudo ecológico misto analítico.										
*Resumo:										
A meningite pneumocócica (MP) consiste em uma das formas da doença pneumocócica invasiva (DPI), sendo uma infecção grave causada pela bactéria gram-positiva <i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococo). Este projeto tem como objetivo analisar os casos confirmados de meningite por <i>Streptococcus pneumoniae</i> nos períodos pré (2007 a 2009) e pós-implantação (2011 a 2019) da vacina pneumocócica 10-valente no Brasil. Para a caracterização dos casos de meningite pneumocócica, será realizado um estudo descritivo do tipo série de casos. A distribuição espaço-temporal, será realizada por meio de um estudo ecológico misto analítico. Serão incluídos os casos confirmados de meningite pneumocócica registrados no Sistema de Informação de Agravos de										
<table border="0"> <tr> <td>Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bairro: Asa Norte</td> <td>CEP: 70.910-900</td> </tr> <tr> <td>UF: DF</td> <td>Município: BRASÍLIA</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (51)3107-1947</td> <td>E-mail: cepfsub@gmail.com</td> </tr> </table>			Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro		Bairro: Asa Norte	CEP: 70.910-900	UF: DF	Município: BRASÍLIA	Telefone: (51)3107-1947	E-mail: cepfsub@gmail.com
Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro										
Bairro: Asa Norte	CEP: 70.910-900									
UF: DF	Município: BRASÍLIA									
Telefone: (51)3107-1947	E-mail: cepfsub@gmail.com									
Página 01 de 10										



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

Notificação (Sinan) com início de sintomas de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2019 ocorridos no Brasil.”

“Hipótese:

Houve mudanças no perfil epidemiológico e na distribuição espaço-temporal dos casos confirmados de meningite por *Streptococcus pneumoniae* nos períodos pré (2007 a 2009) e pós-implantação (2011 a 2019) da vacina pneumocócica 10-valente (Conjugada) no Brasil?”

“Metodologia Proposta:

Desenho de estudo: Para a caracterização dos casos de meningite pneumocócica, será realizado um estudo descritivo do tipo série de casos. A distribuição espaço-temporal, será realizada por meio de um estudo ecológico misto analítico. Local, população e período de estudo: O local de estudo será o Brasil, considerando suas 27 Unidades Federadas e municípios. Como população de estudo, serão analisados os casos confirmados de meningite pneumocócica registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) com início de sintomas de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2019. A seguinte definição de caso será utilizada: caso suspeito de meningite (BRASIL, 2019), 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). Serão excluídos do estudo os casos confirmados de MP ocorridos no Brasil, no período de 2007 a 2019, sem isolamento do *S. pneumoniae* por critério laboratorial específico (cultura, látex e PCR). A amostra será definida pelo total de casos que atenderão a definição de caso. Tendo em vista os objetivos do presente estudo, o ano de 2010 será excluído da análise estatística por ter sido o ano de introdução da PCV-10, que ocorreu de forma heterogênea nas Unidades Federativas. 5.4. Análise e processamento de dados: Para a caracterização do perfil epidemiológico dos casos de MP, serão utilizadas: • Freqüências absoluta e relativa; • Coeficiente de incidência: (Numerador: total de casos confirmados de MP, em determinado ano, local de residência e grupo etário. Denominador: população residente nesse mesmo ano, local e grupo etário. (Por 100.000 habitantes); • Coeficiente de mortalidade: (Numerador: total de óbitos de MP, em determinado ano, local de residência e grupo etário. Denominador: população residente nesse mesmo ano, local e grupo etário. (Por 100.000 habitantes); • Taxa de letalidade: (Numerador: total de óbitos de MP, em determinado ano, local de residência e grupo etário. Denominador: total de casos confirmados da doença, em determinado ano, local de residência e grupo etário. (Por 100); • Cobertura vacinal: (fórmula de cálculo: número

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cep@unb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

de doses finais do esquema vacinal aplicadas dividido pela população alvo, multiplicado por 100). Serão analisadas as coberturas vacinais por ano, por município, Unidade Federativa e região de Residência. Na distribuição espaço-temporal, serão utilizados mapas temáticos e serão avaliadas a tendência e a sazonalidade da doença. Para o processamento dos dados serão utilizados os softwares Microsoft Excel® 2013, Epi Info™ 7.2.2.6, QGIS® 2.18."

"Critérios de inclusão:

Serão incluídos os casos confirmados de meningite pneumocócica registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) com início de sintomas de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2019. A seguinte definição de caso será utilizada: caso suspeito de meningite (BRASIL, 2019), 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)."

"Critérios de exclusão:

Serão excluídos do estudo os casos confirmados de MP ocorridos no Brasil, no período de 2007 a 2019, sem isolamento do *S. pneumoniae* por critério laboratorial específico (cultura, látex e PCR). A amostra será definida pelo total de casos que atenderão a definição de caso. Tendo em vista os objetivos do presente estudo, o ano de 2010 será excluído da análise estatística por ter sido o ano de introdução da PCV-10, que ocorreu de forma heterogênea nas Unidades Federativas. Esclarece-se que a base de dados que será utilizada e que contém a referida informação sobre os casos que serão excluídos é o SINAN. As variáveis estão disponíveis dicionário de dados de NOTIFICAÇÃO INDIVIDUAL (anexo) e no AGRAVO: Meningite (anexo) . n o s l i n k s : ()
http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Notificacao_Individual/DIC_DADOS_NET---NotificacaoIndividual_rev.pdf ()
http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Meningite/DIC_DADOS_Meningite_v5.pdf . As variáveis são: 7. Data dos primeiros sintomas /Diagnóstico: Data dos primeiros sintomas do caso de agravo agudo (2007 a 2020).17. UF: Sigla da Unidade Federada de residência do paciente por ocasião da notificação. Se UF for digitada este campo é preenchido automaticamente com "Brasil".50. Classificação do Caso: 1- confirmado.51.Se Confirmado, Especifique: 10-Meningite pneumocócica.52.Critério de Confirmação: Quadro V – Tabela de critérios de confirmação02- CIE04-Clinico05-Bacterioscopia06-Quilmocitológico07-Clinico Epidemiológico08-Isolamento Viral10-Outro."

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepf@unb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

*Metodologia de Análise de Dados:

5.3. Fonte e coleta de dados: Todas as bases de dados que serão utilizadas são publicizadas (acesso livre para todo o público). Serão utilizados dados secundários não nominais provenientes do Sistema de Agravos de Notificação (Sinan) e Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI). Para a população residente, serão utilizadas as Projeções da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030 e da População do Brasil por Sexo e Idade Simples: 2000-2060 do IBGE, disponíveis no link: <https://datasus.saude.gov.br/populacao-residente>, de acesso livre para todo o público. Conforme artigo 8º da Lei 12.527, de 18 de novembro de 2011, Lei de Acesso à Informação (LAI), é dever dos órgãos e entidades públicas promover, independentemente de requerimentos, a divulgação em local de fácil acesso, no âmbito de suas competências, de informações de interesse coletivo ou geral por eles produzidas ou custodiadas. Neste sentido, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde, entendendo ser relevante a divulgação de microdados de morbidades registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), bem como, no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), disponibilizou as suas bases sem identificação, ou seja, anonimizadas, para acesso do público externo. O Ministério da Saúde elaborou o documento intitulado "Procedimento operacional padrão (pop) I: Acesso aos microdados anonimizados dos sistemas de informação em Saúde sob gestão do departamento de análise em saúde e vigilância de doenças não transmissíveis (anexo)", contendo orientações para o acesso às bases de dados publicizadas. Para realizar o download das bases inicialmente entrar na página do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS: <http://datasus.saude.gov.br/> No menu superior selecionar ACESSO À INFORMAÇÃO, entrar em SERVIÇOS, e deste clicar em TRANSFERÊNCIA/DOWNLOAD DE ARQUIVOS. Os dados do Sinan serão coletados por meio da Transferência de arquivos, disponíveis no link: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/#>. Para realizar o download será necessário selecionar: 1. Fonte: SINAN Sistema de Agravos de Notificação Compulsória. 2. Modalidade: Dados. 3. Tipo de arquivo: MENI – Meningite. 4. Ano: 2000 a 2020. 5. UF: BR. 6. Clicar em ENVIAR. 7. Clicar em DOWNLOAD. 8. Clicar em ARQUIVO.ZIP. Os arquivos selecionados foram compactados no arquivo arquivo.zip. Clicar no nome do arquivo para baixar na pasta que você selecionar.arquivo.zip. Após baixar o arquivo zipado, utilize de um aplicativo (WINZIP, 7-ZIP ou outro) para descompactar. As bases estarão no formato de arquivo compactado Data Base Compact (DBC). Para expandir o arquivo (DBC) pode-se utilizar a ferramenta gratuita desenvolvida

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepsunb@gmail.com



FAÇULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

pelo Departamento de Informática do SUS – DATASUS, do Ministério da Saúde, conhecida como Tabulador TABWIN. Para converter arquivo Data Base Format (DBF) em CSV ou XLS.As orientações para a descompactação, expansão e conversão de arquivo disseminável podem ser acessadas no link supracitado: <https://datasus.saude.gov.br/transferecia-de-arquivos/#>, selecionando:1. Fonte: SINAN Sistema de Agravos de Notificação Compulsória.2. Modalidade: documentação.3. Tipo de arquivo: documentação.4. Clicar em ENVIAR.5. Clicar em DOWNLOAD.6. Clicar em ARQUIVO.ZIP. Os arquivos selecionados foram compactados no arquivo arquivo.zip. Clicar no nome do arquivo para baixar na pasta que você selecionar.arquivo.zip. Os dados do SI-PNI estão publicizados (acesso livre para todo o público) no link: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd_pni/cpnibr.def. As instruções estão disponíveis em AJUDA, ao lado esquerdo da tela, no link: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabdescr.htm> .”

“Destecho Primário:

A ocorrência de casos confirmados de meningite pneumocócica entre 2007-2019.”

“Destecho Secundário:

As variáveis utilizadas no estudo descritivo serão: sexo, raça/cor, data de nascimento, data de início de sintomas, Unidade Federativa de residência, classificação do caso, etiologia, critério de confirmação e evolução do caso. As variáveis do estudo ecológico misto serão: I) coeficientes de incidência de MP calculadas para cada ano, por grupo etário (0 a 5 anos) e região de residência; II) Ano de início de sintomas (tendência histórica): 2007 a 2019; III) Mês de início de sintomas (sazonalidade trimestral): janeiro-março; abril-junho; julho-setembro; outubro-dezembro.”

“Tamanho da Amostra no Brasil: 13.863”

“Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim”

“Detalhamento:

Os bancos de dados anonimizados do Sinan serão fornecidos pela transparência ativa do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) por meio do link: <https://datasus.saude.gov.br/transferecia-de-arquivos/> e os dados referentes às coberturas vacinais

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

oriundos do SIPNI serão fornecidos pela transparência ativa do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) por meio do link: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tdat.exe?bd_pni/cpnibr.def."

"Propõe dispensa do TCLE?

Sim"

"Justificativa:

O projeto será desenvolvido a partir de fontes de dados secundários anonimizados, através dos Sistemas de Informações Sinan e SI-PNI, portanto, sem a necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido."

Objetivo da Pesquisa:

Conforme documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1906920.pdf", postado em 24/06/2022:

"Objetivo Primário:

Analisar os casos confirmados de meningite por *Streptococcus pneumoniae* nos períodos pré (2007 a 2009) e pós-implantação (2011 a 2019) da vacina pneumocócica 10-valente no Brasil."

"Objetivo Secundário:

- Caracterizar o perfil epidemiológico dos casos confirmados de meningite pneumocócica (tempo, lugar e pessoa);
- Comparar a distribuição espacial e temporal dos coeficientes de incidência de MP e coberturas vacinais antes e depois da implantação da imunização."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1906920.pdf", postado em 24/06/2022:

"Riscos:

O projeto será desenvolvido a partir de fontes de dados secundários anonimizados, através dos Sistemas de Informações Sinan e SI-PNI. Os riscos para os indivíduos da pesquisa, que poderão

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfcurb@gmail.com



FAÇULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

ocorrer em decorrência de variáveis sensíveis, como por exemplo data de nascimento, serão minimizadas garantindo-se a confidencialidade e a segurança das informações, por meio de análises feitas em formato agregado e com computador único com acesso restrito por senha pela pesquisadora. Além disso, a pesquisadora compromete-se a garantir a confidencialidade das informações, e esclarece que os dados obtidos nas fontes acima referidas serão utilizados exclusivamente para fins desta pesquisa. O projeto será desenvolvido a partir de dados secundários anonimizados, portanto, não há necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.”

Benefícios:

Por meio dos resultados deste estudo, o benefício gerado inclui a proposição de recomendações para a tomada de decisões sobre as ações de vigilância da doença e de imunização.”

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva (acadêmico), de Camilla de Miranda Ribeiro, sob a orientação do Prof. Dr. Edgar Merchan-Hamann.

A pesquisa utilizará dados secundários provenientes dos Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) envolvendo em torno de 13.863 participantes.

Um documento de Dispensa de TCLE é anexado a Plataforma Brasil.

Trata-se de financiamento próprio, com previsão de gastos de R\$10.000,00. Na planilha de orçamento inclui material de informática, como impressora, computador, e de consumo, como Tinta de Impressora e Resma de papel, conforme documento em versão editável “planilha_de_orcamento_final_04_05_2022.pdf”, postado em 04/05/2022.

Pelo cronograma, o projeto será executado em 25 meses com início previsto para a coleta de dados em agosto de 2022, conforme documento em versão editável “cronograma_14_05_2022.docx”, postado em 14/05/2022.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (51)3107-1947 E-mail: cepf@unb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

Os currículos da aluna e orientador foram anexados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos acrescentados ao processo e analisados para emissão deste parecer:

- 1 - Informações Básicas do Projeto - "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1906920.pdf", postado em 24/06/2022.
- 2 - Carta de Respostas às Pendências apontadas pelo CEP, Informando as respostas do pesquisador às pendências apontadas pelo CEP. Versão editável "Carta_de_resposta_as_pendencias.doc", postado em 24/06/2022.
- 3 - Projeto detalhado - Documento em versão editável "projeto_nova_proposta_camilla_14_06_2022.docx" e não editável "projeto_nova_proposta_camilla_14_06_2022.pdf", postados em 24/06/2022.
- 4 - Cronograma de Execução das Atividades: o projeto será executado em 25 meses com início previsto para a coleta de dados em agosto de 2022, conforme documento em versão editável "cronograma_14_06_2022.docx", postado em 14/06/2022.
- 5 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE). Versão não editável "dispensa_tcle_14_06_22.pdf" e versão editável "dispensa_tcle_14_06_22.doc", postados em 14/06/2022.
- 6 - OUTROS - Documentos em versão não editável "Notificacao_Individual_anexo.pdf", "Agravamento_Meningite_anexo.pdf" e "POP_I_Acesso_a_Microdados.pdf", postados em 14/06/2022.

Recomendações:

Não se aplicam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 5.468.001:

1. Solicitam-se esclarecimentos se todas as bases de dados que serão utilizadas são publicizadas (acesso livre para todo o público), ou se alguma dessas é uma base pública com acesso restrito. Caso alguma das bases de dados seja pública, mas não publicizada, solicita-se apresentar um Termo de Autorização de Acesso aos Dados para Fins de Pesquisa pelo SUS, Informando ciência do

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cep@unb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

projeto de pesquisa pelo Ministério da Saúde.

RESPOSTA: "Em resposta à pendência mencionada no item 1 do PARECER CONSUBSTANCIADO Nº. 5.468.001/PROJETO CAAE Nº. 58443722.0.0000.0030, esclarece-se:

1-Todas as bases de dados que serão utilizadas são publicizadas (acesso livre para todo o público). Serão utilizados dados secundários não nominais provenientes do Sistema de Agravos de Notificação (Sinan) e Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI).

2-Para a população residente, serão utilizadas as Projeções da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade: 2000-2030 e da População do Brasil por Sexo e Idade Simples: 2000-2060 do IBGE, disponíveis no link: <https://datasus.saude.gov.br/populacao-residente> . de acesso livre para todo o público.

3-Conforme artigo 8º da Lei 12.527, de 18 de novembro de 2011, Lei de Acesso a Informação (LAI), é dever dos órgãos e entidades públicas promover, independentemente de requerimentos, a divulgação em local de fácil acesso, no âmbito de suas competências, de informações de interesse coletivo ou geral por eles produzidas ou custodiadas. Neste sentido, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde, entendendo ser relevante a divulgação de microdados de morbidades registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), bem como, no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), disponibilizou as suas bases sem identificação, ou seja, anonimizadas, para acesso do público externo. O Ministério da Saúde elaborou o documento intitulado "Procedimento operacional padrão (pop) I: Acesso aos microdados anonimizados dos sistemas de Informação em Saúde sob gestão do departamento de análise em saúde e vigilância de doenças não transmissíveis (anexo)", contendo orientações para o acesso às bases de dados publicizadas. Para realizar o download das bases inicialmente entrar na página do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS: <http://datasus.saude.gov.br/> No menu superior selecionar ACESSO À INFORMAÇÃO, entrar em SERVIÇOS, e deste clicar em TRANSFERÊNCIA/DOWNLOAD DE ARQUIVOS. Os dados do Sinan serão coletados por meio da Transferência de arquivos, disponíveis no link: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/#> . Para realizar o download será necessário selecionar:

1. Fonte: SINAN Sistema de Agravos de Notificação Compulsória.
2. Modalidade: Dados.
3. Tipo de arquivo: MENI – Meningite.
4. Ano: 2000 a 2020.
5. UF: BR.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

6. Clicar em ENVIAR.

7. Clicar em DOWNLOAD.

8. Clicar em ARQUIVO.ZIP. Os arquivos selecionados foram compactados no arquivo arquivo.zip. Clicar no nome do arquivo para baixar na pasta que você selecionar.arquivo.zip.

Após baixar o arquivo zipado, utilize de um aplicativo (WINZIP, 7-ZIP ou outro) para descompactar. As bases estarão no formato de arquivo compactado Data Base Compact (DBC). Para expandir o arquivo (DBC) pode-se utilizar a ferramenta gratuita desenvolvida pelo Departamento de Informática do SUS – DATASUS, do Ministério da Saúde, conhecida como Tabulador TABWIN. Para converter arquivo Data Base Format (DBF) em CSV ou XLS.

As orientações para a descompactação, expansão e conversão de arquivo disseminável podem ser acessadas no link supracitado: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/#>, selecionando:

1. Fonte: SINAN Sistema de Agravos de Notificação Compulsória.

2. Modalidade: documentação.

3. Tipo de arquivo: documentação.

4. Clicar em ENVIAR.

5. Clicar em DOWNLOAD.

6. Clicar em ARQUIVO.ZIP. Os arquivos selecionados foram compactados no arquivo arquivo.zip. Clicar no nome do arquivo para baixar na pasta que você selecionar.arquivo.zip.

4-Os dados do SI-PNI estão publicizados (acesso livre para todo o público) no link: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd_pni/cpnibr.def. As instruções estão disponíveis em AJUDA, ao lado esquerdo da tela, no link: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabdescri.htm>

Esta informação pode ser encontrada na página 5, item 5-Métodos, subitem: 5.3- Fonte e coleta de dados no Projeto detalhado e também no item: Metodologia de Análise de dados, no Projeto Básico da Plataforma Brasil.*

ANÁLISE: Foi esclarecido que todas as bases de dados que serão utilizadas são publicizadas (acesso livre para todo o público). Orientações para download das bases foram informadas na página 5, item 5-Métodos, subitem 5.3- Fonte e coleta de dados no Projeto detalhado e também no item Metodologia de Análise de dados, no Projeto Básico da Plataforma Brasil.

PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Pelo cronograma, a coleta de dados está prevista para iniciar em junho de 2022. Solicita-se atualizar o cronograma prevendo o início da pesquisa para período posterior à aprovação pelo

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

CEP. Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável aguardar a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa (Res. CNS 466/2012, Item XI.2.a). Tal alteração deverá ser realizada no documento referente ao cronograma bem como no Projeto Básico da Plataforma Brasil.

RESPOSTA: "Em resposta à pendência mencionada no Item 2 do PARECER CONSUBSTANCIADO Nº. 5.468.001/PROJETO CAAE Nº. 58443722.0.0000.0030, informa-se que o cronograma supracitado foi atualizado, prevendo o início da pesquisa para período posterior à aprovação pelo CEP (agosto de 2022). Ressalta-se ainda que caberá ao pesquisador responsável aguardar a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa (Res. CNS 466/2012, Item XI.2.a). Tal alteração foi realizada no documento referente ao cronograma no Item 1-CRONOGRAMA, Página 2 (anexo), bem como no Projeto Básico da Plataforma Brasil."

ANÁLISE: O cronograma foi alterado conforme documento "cronograma_14_06_2022.docx", postado em 14/06/2022, bem como no Projeto Básico da Plataforma Brasil, com previsão de início para a coleta de dados em agosto/2022.

PENDÊNCIA ATENDIDA

3. O Item V – DOS RISCOS E BENEFÍCIOS constante na Resolução 466/2012 diz "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes. Devem ser analisadas possibilidades de danos imediatos ou posteriores, no plano individual ou coletivo. A análise de risco é componente imprescindível à análise ética, dela decorrendo o plano de monitoramento que deve ser oferecido pelo Sistema CEP/CONEP em cada caso específico." E ainda em seu item "II.22 - risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente". Portanto, solicita-se remover a expressão "riscos mínimos" que consta na justificativa de dispensa de TCLE no Projeto Básico da Plataforma Brasil e "...o que não implica em nenhum risco para os indivíduos da pesquisa..." na justificativa de dispensa de TCLE dos documentos anexados ("dispensa_tcle.doc" e "dispensa_de_TCLE.pdf") e que seja realizada análise de riscos, bem como formas de minimizá-las. Tal modificação deverá ser realizada no projeto detalhado, no Projeto Básico da Plataforma Brasil e nos documentos referentes a solicitação de dispensa de TCLE.

RESPOSTA: "Em resposta à pendência mencionada no Item 3 do PARECER CONSUBSTANCIADO No. 5.468.001/PROJETO CAAE No. 58443722.0.0000.0030, informa-se:

1-a expressão "riscos mínimos" que consta na justificativa de dispensa de TCLE no Projeto Básico

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)5107-1947 E-mail: cep@unb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer 5.507.009

da Plataforma Brasil e "...o que não implica em nenhum risco para os indivíduos da pesquisa..." na justificativa de dispensa de TCLE dos documentos anexados ("dispensa_tcle.doc" e "dispensa_de_TCLE.pdf") foram removidos e substituídos por "O projeto será desenvolvido a partir de fontes de dados secundários anonimizados, através dos Sistemas de Informações Sinan e SI-PNI, portanto, sem a necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido". (As alterações constam no item 5.6- aspectos éticos, página 7 do projeto detalhado; no Projeto Básico da Plataforma Brasil e nos documentos referentes a solicitação de dispensa de TCLE).

2-A análise de riscos, bem como formas de minimizá-los estão descritas na página 7, item 6. RISCOS do projeto detalhado e no Projeto Básico da Plataforma Brasil, a saber: "Os riscos para os indivíduos da pesquisa, que poderão ocorrer em decorrência de variáveis sensíveis, como por exemplo data de nascimento, serão minimizadas garantindo-se a confidencialidade e a segurança das informações, por meio de análises feitas em formato agregado e com computador único com acesso restrito por senha pela pesquisadora. Além disso, a pesquisadora compromete-se a garantir a confidencialidade das informações, e esclarece que os dados obtidos nas fontes acima referidas serão utilizados exclusivamente para fins desta pesquisa. O projeto será desenvolvido a partir de dados secundários anonimizados, portanto, não há necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido".

ANÁLISE: A expressão "riscos mínimos" foi removida da justificativa de dispensa de TCLE no Projeto Básico da Plataforma Brasil, bem como nos documentos de solicitação de dispensa de TCLE ("dispensa_tcle_14_06_22.pdf" e "dispensa_tcle_14_06_22.doc", postados em 14/06/2022). Além disso, a análise de riscos, bem como formas de minimizá-los foram apresentadas na página 7, item 6. RISCOS do projeto detalhado e no Projeto Básico da Plataforma Brasil.

PENDÊNCIA ATENDIDA

4. Considerando que os critérios de exclusão preveem que "Serão excluídos do estudo os casos confirmados de MP ocorridos no Brasil, no período de 2007 a 2019, sem isolamento do S. pneumoniae por critério laboratorial específico (cultura, látex e PCR)." Solicita-se esclarecimentos se as bases de dados a serem utilizadas possuem esta informação.

RESPOSTA: "Em resposta à pendência mencionada no item 4 do PARECER CONSUBSTANCIADO No. 5.468.001/PROJETO CAAE No. 58443722.0.0000.0030, esclarece-se que a base de dados que será utilizada e que contém a referida informação sobre os casos que serão excluídos é o SINAN. As variáveis estão disponíveis dicionário de dados de NOTIFICAÇÃO INDIVIDUAL (anexo) e no AGRAVO: Meningite (anexo), nos links:

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsub@gmail.com



FAÇULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.069

I) http://portaisinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Notificacao_Individual/DIC_DADOS_NET--Notificacao-Individual_rev.pdf

II) http://portaisinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Meningite/DIC_DADOS_Meningite_v5.pdf.

As variáveis são: 7. Data dos primeiros sintomas /Diagnóstico (Data dos primeiros sintomas do caso de agravo agudo (2007 a 2020); 17. UF(Sigla da Unidade Federada de residência do paciente por ocasião da notificação. Se UF for digitada este campo é preenchido automaticamente com "Brasil."); 50. Classificação do Caso (1 – confirmado); 51. Se Confirmado, Especifique (10-Meningite pneumocócica); 52.Critério de Confirmação (Quadro V – Tabela de critérios de confirmação 02- CIE 04-Clinico 05-Bacterioscopia 06-Quimicitológico 07-Clinico Epidemiológico 08-Isolamento Viral 10-Outros). Esta informação pode ser encontrada na página 4, Item 5-Métodos, subitem: 5.2. Local, população e período de estudo (2º parágrafo) do projeto detalhado e também no item critério de exclusão no Projeto Básico da Plataforma Brasil.*

ANÁLISE: As informações sobre os critérios de exclusão foram esclarecidas, na página 4, no 2º parágrafo da seção "Local, população e período de estudo" do projeto detalhado, bem como no item critério de exclusão no Projeto Básico da Plataforma Brasil.

PENDÊNCIA ATENDIDA

Todas as Pendências foram atendidas. Não foram observados óbices éticos.

Protocolo de pesquisa em conformidade com as Resolução CNS 466/2012, 510/2016 e complementares.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme a Resolução CNS 466/2012, Itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis devem apresentar relatórios parciais semestrais, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa; e um relatório final do projeto de pesquisa, após a conclusão da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	24/06/2022		Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepf@unb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Processo 5.507.009

Básicas do Projeto	ETO_1906920.pdf	15:14:33		Aceito
Outros	Carta_de_resposta_as_pendencias.doc	24/06/2022 15:09:09	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_nova_proposta_camilla_14_06_2022.pdf	24/06/2022 15:06:56	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_nova_proposta_camilla_14_06_2022.docx	24/06/2022 15:02:33	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Outros	POP_I_Acesso_a_Microdados.pdf	14/06/2022 21:04:22	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Outros	Agravo_Meningite_anexo.pdf	14/06/2022 21:00:49	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Outros	Notificao_Individual_anexo.pdf	14/06/2022 20:59:53	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_tcle_14_06_22.doc	14/06/2022 20:55:13	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_tcle_14_06_22.pdf	14/06/2022 20:51:58	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Cronograma	cronograma_14_06_2022.docx	14/06/2022 20:50:55	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Outros	cartaencaminhamentoprojeto.docx	04/05/2022 17:52:45	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Outros	termoconcordanciainsituicaoproponente.doc	04/05/2022 17:50:42	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Outros	termoresponsabilidadeecompromisso.doc	04/05/2022 17:49:09	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Orçamento	planilha_de_orcamento_final_04_05_2022.pdf	04/05/2022 17:40:50	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Declaração de concordância	termo_de_concordancia.pdf	02/05/2022 16:04:10	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_nova_proposta_camilla_20_05_2022.pdf	20/04/2022 14:18:21	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Outros	carta_de_encaminhamento_pesquisa_camilla_miranda_ribeiro.pdf	20/04/2022 13:58:25	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Outros	termo_de_responsabilidade.pdf	20/04/2022 13:54:02	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Outros	curriculo_edgar_merchan_hamann.pdf	20/04/2022 13:51:29	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Outros	curriculo_camilla_de_miranda_ribeiro.pdf	20/04/2022 13:50:17	CAMILLA DE MIRANDA RIBEIRO	Aceito
Folha de Rosto	folha_compactado.pdf	13/04/2022	CAMILLA DE	Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfurb@gmail.com



FAÇULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - UNB



Continuação do Parecer: 5.507.009

Folha de Rosto	folha_compactado.pdf	15:43:03	MIRANDA RIBEIRO	Aceito
----------------	----------------------	----------	-----------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASÍLIA, 04 de Julho de 2022

Assinado por:
Cristiane Tomaz Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (51)3107-1947 E-mail: cepfurb@gmail.com

Anexo B – Comprovante de submissão de artigo à revista The Journal of Infection in Developing Countries.



Camilla de Miranda Ribeiro <camillademiranda@gmail.com>

[JIDC] Submission Acknowledgement - important information inside

1 mensagem

JIDC Central Office <info@jdc.org>

17 de abril de 2023 às 16:39

Para: Camilla de Miranda Ribeiro <camillademiranda@gmail.com>

***** THIS IS AN AUTOMATED EMAIL -- DO NOT REPLY *****

Dear Camilla de Miranda Ribeiro,

Thank you for submitting the manuscript, "Epidemiological profile of pneumococcal meningitis in the pre- and post-implantation periods of the 10-valent pneumococcal vaccine (conjugate) in Brazil, 2007 to 2019." to The Journal of Infection in Developing Countries, with ID#18396. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Manuscript URL: <https://jdc.org/index.php/journal/authorDashboard/submission/18396>
Username: camillademiranda

Please acknowledge you are required to monitor the status of your submission on the journal site.

Once logged in, check the Submissions tab, and you will see a list of your active submission(s), and instructions on actions required on your side.

*****IMPORTANT** : If the submission is accepted for Peer Review, you are required to contact your assigned section editor about the status of the Peer Review process. No information on editorial process can be provided by the technical staff.

If your article is accepted for publication, you will be asked for a Article Processing Charge of €366,- (incl. VAT), to cover editing and publication costs.

Since we don't want to make the payment capability to be a barrier, if you or your institution is unable to cover the costs, you may apply for a waiver by sending a detailed letter to waiverequest@jdc.org, explaining the reasons of your request at the time of submission. Waive requests after the review has been initiated can not be considered.

*****IMPORTANT**: Please note that the JIDC cannot be held responsible for emails from the editors or proofreaders that are not received by authors due to errors in spam filters on public email servers such as Yahoo, Hotmail or Gmail. Please add jdc.org to your email service's trusted email list and make sure to frequently check online for changes in your manuscript's status. As mentioned above, no information on editorial process can be provided by the technical staff.

Thank you for considering this journal as a venue for your work.

--

The Journal of Infection in Developing Countries