

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**TATIANE EMI HIROSE**

**ANÁLISE DE CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA  
NO ESTADO DO PARANÁ**

**CURITIBA**

**2014**

**TATIANE EMI HIROSE**

**ANÁLISE DE CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA  
NO ESTADO DO PARANÁ**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, Área de concentração em Infectologia Pediátrica.**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristina de Oliveira Rodrigues**

**Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliane Mara Cesário Pereira Maluf**

**CURITIBA**

**2014**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado  
em Saúde da Criança e do Adolescente*



## *Parecer*

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

*Tatiane Emi Hirose,*

em relação ao seu trabalho de Dissertação intitulado:

**“ANÁLISE DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA  
NO ESTADO DO PARANÁ”.**

É de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*, área de concentração em *Infectologia Pediátrica*.

A obtenção do título de Mestre está condicionada as correções sugeridas pelos membros da banca examinadora e ao cumprimento integral das exigências estabelecidas nas Normas Internas deste Curso de Pós-Graduação.

Curitiba, 29 de maio de 2014

*Professora Cristina de Oliveira Rodrigues*  
UFPR, Orientadora e Presidente da Banca Examinadora.

*Professor Aroldo Pröhm de Carvalho*  
UFSC, Primeiro Examinador.

*Professor Felipe Francisco Bondan Tuon*  
UFPR, Segundo Examinador.

*Professora Mônica Nunes Lima Cat*  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação  
Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

## **AGRADECIMENTOS**

Às professoras Dr.<sup>a</sup> Cristina de Oliveira Rodrigues e Dr.<sup>a</sup> Eliane Mara Cesário Pereira Maluf, pela confiança, pelo apoio, incentivo às atividades acadêmicas e pela orientação do trabalho.

A Sr.<sup>a</sup> Marlene Sera Wille, pelo apoio, companhia e colaboração com a busca dos dados necessários para este trabalho.

À professora Mônica Nunes Lima Cat, pelo apoio e ajuda com a análise estatística.

Aos funcionários do Departamento de Vigilância Epidemiológica (DEVE), Divisão de Vigilância de Doenças Transmissíveis (DVVTR) da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, pela companhia e apoio na coleta de dados.

À minha família, pelo incentivo à realização deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria comumente encontrada na nasofaringe de seres humanos sadios, mas tem sua importância como agente etiológico de diversas doenças. É o segundo agente causador de meningites bacterianas em países desenvolvidos e no Brasil, além de estar associado à mortalidade e às sequelas neurológicas significativas. **Objetivos:** avaliar as características epidemiológicas dos casos de meningite pneumocócica no Estado do Paraná; analisar as características microbiológicas do agente etiológico quanto ao seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e sorotipos mais prevalentes; avaliar o impacto da introdução da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no calendário do Programa Nacional de Imunizações. **Método:** estudo observacional, transversal, com coleta de dados retrospectiva dos casos de meningite pneumocócica do Estado do Paraná, notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2011. **Resultados:** foram analisados 1.339 casos de meningite pneumocócica, com mediana de idade de 12,5 anos (variando de um dia de vida a 92,5 anos) e predominância do sexo masculino (61,9%). Os casos ocorreram principalmente em menores de 15 anos (53,5%), sendo 24,6% em menores de 1 ano. O coeficiente de incidência anual apresentou redução significativa ao longo do período (de 1,00 casos/100.000 habitantes em 1998 para 0,64 casos/100.000 habitantes em 2011). O coeficiente de mortalidade anual reduziu-se de 0,26 óbitos/100.000 habitantes em 1998 para 0,13 óbitos/100.000 habitantes em 2011. Os maiores coeficientes médios de incidência e mortalidade ocorreram na faixa etária menor de 1 ano (12,78 casos/100.000 habitantes e 3,87 óbitos/100.000 habitantes, respectivamente). A taxa de letalidade no período foi de 27,6%. O sorotipo 14 foi o mais frequente, além dos sorotipos 3, 5, 6B e 19F, que assumiram importância em alguns anos. Resistência à penicilina foi encontrada em 26,9% dos casos, sendo significativamente maior na faixa etária inferior a 5 anos (57,7%). A resistência à penicilina esteve associada aos sorotipos 14, 19A, 23F. A análise dos casos nos períodos pré e pós-vacina nas faixas etárias contempladas (menores de 2 anos), mostrou reduções significativas dos coeficientes de incidência (4,88 casos/100.000 para 2,49 casos/100.000 habitantes), mortalidade (1,28 óbitos/100.000 habitantes para 0,47 óbitos/100.000 habitantes) e letalidade (23,0% para 17,4%). **Conclusão:** os casos de meningite pneumocócica ocorreram principalmente em menores de 1 ano; faixa etária esta que apresentou os maiores coeficientes médios de incidência e mortalidade. Esses coeficientes sofreram reduções ao longo do período. As taxas de resistência à penicilina foram expressivas, especialmente em menores de 5 anos. Mesmo com o uso ainda inicial, a vacina pneumocócica conjugada 10 valente apresentou um impacto significativo na diminuição dos coeficientes de incidência e mortalidade entre os lactentes.

**Palavras-chave:** *Streptococcus pneumoniae*. Meningite pneumocócica. Doença pneumocócica invasiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Streptococcus pneumoniae* is a bacterium commonly found in the nasopharynx of healthy human beings, but its importance as a cause of several diseases. It is the second causative agent of bacterial meningitis in developed countries and in Brazil, besides being associated with significant mortality and neurologic sequelae. **Objectives:** To evaluate the epidemiological characteristics of cases of pneumococcal meningitis in the Paraná State; analyze the microbiological characteristics of the causative agent as their antimicrobial susceptibility profile and most prevalent serotypes; assess the impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine 10 valent in calendar of the National Immunization Program. **Methods:** observational study with retrospective data collection of cases of pneumococcal meningitis in the Paraná State, notified to the Information System for Notifiable Diseases (SINAN), from January 1998 to December 2011. **Results:** The study included 1339 cases of pneumococcal meningitis, with a median age of 12,5 years (ranging from one day to 92,5 years) and were predominantly male (61,9%). The cases occurred mainly in children under 15 years (53,5%), and 24,6% in children under 1 year. The annual incidence rate decreased significantly over the period (from 1,00 cases per 100.000 inhabitants in 1998 to 0,64 cases per 100.000 inhabitants in 2011). The annual mortality rate decreased from 0,26 deaths per 100.000 inhabitants in 1998 to 0,13 deaths per 100.000 inhabitants in 2011. The highest average rates of incidence and mortality occurred in patients aged less than 1 year (12,78 cases per 100,000 inhabitants and 3,87 deaths per 100,000 inhabitants, respectively). The fatality rate for the period was 27,6%. Serotype 14 was the most frequent, and serotypes 3, 5, 6B and 19F assumed importance in some years. Resistance to penicillin was found in 26,9% of cases and was significantly higher in children aged less than 5 years (57,7%). Penicillin resistance was associated to serotypes 14, 19A, 23F. The analysis of the cases pre-and post-vaccination in the age groups covered by the vaccine (under 2 years) showed significant reductions of incidence (4,88 cases per 100.000 inhabitants to 2,49 cases per 100.000 inhabitants), mortality (1,28 deaths per 100.000 inhabitants to 0,47 deaths per 100.000 inhabitants) and mortality (23,0% to 17,4%). **Conclusion:** the cases of pneumococcal meningitis occurred mainly in children under 1 year; this age group showed the highest average rates of incidence and mortality. These coefficients were reduced over the period. The rates of resistance to penicillin were significant, especially in children under 5 years. Even with a reduced time of use, the 10 valent pneumococcal conjugate vaccine had a significant impact in the reduction of incidence and mortality among young children.

**Keyword:** *Streptococcus pneumoniae*. Meningococcal meningitis. Invasive pneumococcal disease.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	- MAPA DAS REGIONAIS DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ.....	44
GRÁFICO 1	- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA DURANTE OS MESES DO ANO - PARANÁ - 1998-2011.....	45
GRÁFICO 2	- COEFICIENTES PADRONIZADOS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA - PARANÁ - 1998-2011 .....	47
GRÁFICO 3	- COEFICIENTES MÉDIOS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA - PARANÁ - 1998-2011 .....	48
GRÁFICO 4	- TAXA DE LETALIDADE PADRONIZADA PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA - PARANÁ - 1998-2011 .....	48
GRÁFICO 5	- TAXAS DE LETALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA - PARANÁ - 1998-2011 .....	49
GRÁFICO 6	- SOROTIPOS DE PNEUMOCOCO MAIS PREVALENTES NOS CASOS DE MENINGITE, POR ANO - PARANÁ - 1998-2011.....	50
GRÁFICO 7	- FREQUÊNCIA DOS SOROTIPOS DE PNEUMOCOCO INCLUÍDOS NAS VACINAS CONJUGADAS 10 E 13 VALENTE, IDENTIFICADOS NOS CASOS DE MENINGITE - PARANÁ - 1998-2011.....	52
GRÁFICO 8	- TAXAS DE LETALIDADE DOS SOROTIPOS DE PNEUMOCOCO MAIS FREQUENTES IDENTIFICADOS NOS CASOS DE MENINGITE - PARANÁ - 1998-2011 .....	54
GRÁFICO 9	- COEFICIENTES PADRONIZADOS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANÁ - 2008-2011 .....	62
GRÁFICO 10	- TAXA DE LETALIDADE PADRONIZADA PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANÁ - 2008-2011 .....	62
GRÁFICO 11	- COEFICIENTES MÉDIOS PADRONIZADOS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA NAS FAIXAS ETÁRIAS < 1 ANO E 1-2 ANOS - PARANÁ - 2008-2011 .....	63
GRÁFICO 12	- TAXAS DE LETALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANÁ - 2008-2011 .....	64

GRÁFICO 13 - SOROTIPOS MAIS FREQUENTES NOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANÁ - 2008-2011.....	65
GRÁFICO 14 - FREQUÊNCIA DOS SOROTIPOS INCLUÍDOS NA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE NOS CASOS DE MENINGITE ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANÁ - 2008-2011.....	66



## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA E SEXO - PARANÁ - 1998-2011 .....	42
TABELA 2	- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA E SEXO - PARANÁ - 1998-2011 .....	43
TABELA 3	- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA NA FAIXA ETÁRIA < 1 ANO - PARANÁ - 1998-2011 .....	43
TABELA 4	- DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA NAS REGIONAIS DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ E RESPECTIVOS COEFICIENTES MÉDIOS DE INCIDÊNCIA - PARANÁ - 1998-2011 .....	45
TABELA 5	- MÉTODOS UTILIZADOS COMO CRITÉRIO DE CONFIRMAÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA - PARANÁ - 1998-2011 .....	46
TABELA 6	- MÉTODOS UTILIZADOS COMO CRITÉRIO DE CONFIRMAÇÃO E MEIO ESTÉRIL DE IDENTIFICAÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA - PARANÁ - 1998-2011 .....	46
TABELA 7	- TAXA DE LETALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA NA FAIXA ETÁRIA < 1 ANO - PARANÁ - 1998-2011 .....	49
TABELA 8	- DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS IDENTIFICADOS NOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA - PARANÁ - 1998-2011 .....	51
TABELA 9	- DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS DE PNEUMOCOCO IDENTIFICADOS NOS CASOS DE MENINGITE SEGUNDO FAIXA ETÁRIA - PARANÁ - 1998-2011 .....	53
TABELA 10	- TAXA DE LETALIDADE DOS SOROTIPOS DE PNEUMOCOCO MAIS FREQUENTES IDENTIFICADOS NOS CASOS DE MENINGITE, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA - PARANÁ - 1998-2011 .....	55
TABELA 11	- PERFIL DE SENSIBILIDADE A PENICILINA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA - PARANÁ - 1998-2011 .....	56
TABELA 12	- PERFIL DE SENSIBILIDADE A PENICILINA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA POR ANO - PARANÁ - 1998-2011 .....	57
TABELA 13	- PERFIL DE SENSIBILIDADE A CEFOTAXIMA/CEFTRIAXONA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA - PARANÁ - 1998-2011 .....	57

TABELA 14 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A CEFOTAXIMA/CEFTRIAXONA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA POR ANO - PARANÁ - 1998-2011 .....	58
TABELA 15 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A PENICILINA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO SOROTIPO - PARANÁ - 1998-2011 .....	59
TABELA 16 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A PENICILINA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO SOROTIPO NAS FAIXAS ETÁRIAS < 5 ANOS E ≥ 5 ANOS - PARANÁ - 1998-2011 .....	59
TABELA 17 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A CEFTRIAXONA/CEFOTAXIMA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO SOROTIPO - PARANÁ - 1998-2011 .....	60
TABELA 18 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA - PARANÁ - 2008-2011 .....	61
TABELA 19 - DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS INCLUÍDOS NAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS CONJUGADAS 10 E 13 VALENTE DENTRE OS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANA, 2008-2011 .....	65
TABELA 20 - DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS INCLUÍDOS NAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS CONJUGADAS 10 E 13 VALENTE NOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA, EM < 2 ANOS - PARANÁ - 2008-2011.....	67

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	- Trifosfato de adenosina
CIEF	- Contraímunoeletroforese
CIM	- Concentração inibitória mínima
CLSI	- <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CRIE	- Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
DEVE	- Departamento de Vigilância Epidemiológica
DT	- Toxóide diftérico
DVVTR	- Divisão de Vigilância de Doenças Transmissíveis
ErmB	- <i>Erythromycin resistance methylase</i>
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
HiNT	- <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável
LACEN	- Laboratório Central do Estado do Paraná
LCR	- Líquido cefalorraquidiano
MLS <sub>B</sub>	- <i>Macrolide- lincosamine- streptogramin B type</i>
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PBP	- Proteínas ligadoras de penicilina - <i>penicillin binding proteins</i>
PNI	- Programa Nacional de Imunização
PCR	- Reação em cadeia de polimerase
RNA	- Ácido ribonucleico
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIREVA	- Sistema Regional de Vacinas
SSS	- <i>Soluble specific substance</i>
TT	- Toxóide tetânico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 OBJETIVOS.....	16
1.1.1 Objetivo geral.....	16
1.1.2 Objetivos específicos.....	16
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
2.1 AGENTE ETIOLÓGICO.....	17
2.1.1 Aspectos microbiológicos.....	17
2.1.2 Estrutura.....	18
2.1.3 Patogênese e fatores de virulência.....	19
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	20
2.3 FATORES DE RISCO PARA DOENÇA PNEUMOCÓCICA.....	22
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE MENINGITE.....	22
2.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE MENINGITE.....	23
2.6 IDENTIFICAÇÃO DO <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> .....	24
2.6.1 Microscopia.....	24
2.6.2 Cultura.....	25
2.6.3 Testes de detecção de antígeno.....	25
2.6.4 Testes de detecção de anticorpos.....	26
2.6.5 Testes de amplificação de ácidos nucleicos.....	27
2.7 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA.....	27
2.7.1 Histórico.....	27
2.7.2 Testes de suscetibilidade.....	28
2.7.3 Fatores de risco.....	29
2.7.4 Mecanismos de resistência.....	29
2.7.4.1 Penicilinas e betalactâmicos.....	29
2.7.4.2 Quinolonas.....	30
2.7.4.3 Macrolídeos.....	30
2.7.4.4 Sulfonamidas.....	30
2.7.4.5 Tetraciclinas.....	31
2.8 TRATAMENTO ANTIMICROBIANO.....	31
2.9 VACINAS.....	33

2.9.1	Vacinas polissacarídicas.....	33
2.9.2	Vacinas conjugadas.....	34
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>36</b>
3.1	DESCRIÇÃO DO ESTUDO .....	36
3.2	LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO .....	36
3.3	CASUÍSTICA .....	36
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	37
3.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	37
3.6	PROCEDIMENTOS .....	37
3.7	REGISTRO E GERENCIAMENTO DAS INFORMAÇÕES .....	38
3.8	VARIÁVEIS ESTUDADAS .....	38
3.8.1	Perfil demográfico.....	38
3.8.2	Critério de confirmação.....	38
3.8.3	Sorotipos.....	39
3.8.4	Perfil de sensibilidade.....	39
3.8.5	Períodos pré e pós-vacina.....	40
3.8.6	Indicadores .....	40
3.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
3.10	ASPECTOS ÉTICOS .....	41
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>42</b>
4.1	PERFIL DEMOGRÁFICO DA POPULAÇÃO .....	42
4.2	DISTRIBUIÇÃO SAZONAL DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA.....	45
4.3	CRITÉRIOS DE CONFIRMAÇÃO.....	46
4.4	INDICADORES .....	47
4.5	SOROTIPOS.....	50
4.5.1	Distribuição dos sorotipos por faixa etária .....	52
4.5.2	Taxa de letalidade .....	54
4.6	PERFIL DE SENSIBILIDADE .....	56
4.6.1	Perfil de sensibilidade dos casos de meningite pneumocócica .....	56
4.6.2	Perfil de sensibilidade dos casos de meningite pneumocócica com identificação dos sorotipos.....	58
4.7	AVALIAÇÃO DOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-INTRODUÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE .....	60

4.7.1	Distribuição geral dos casos por faixa etária .....	61
4.7.2	Análise dos indicadores com a população de todas as faixas etárias .....	61
4.7.3	Análise dos indicadores na faixa etária menores de 2 anos .....	63
4.7.4	Distribuição dos sorotipos na população geral .....	64
4.7.5	Distribuição dos sorotipos na faixa etária < 2 anos.....	66
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>68</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES</b> .....	<b>79</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>80</b>
	<b>ANEXO 1 - FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE MENINGITE (SINAN – NET 2007) .....</b>	<b>93</b>
	<b>ANEXO 2 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ/ HOSPITAL DO TRABALHADOR .....</b>	<b>96</b>
	<b>ANEXO 3 - REGIONAIS DE SAÚDE</b> .....	<b>98</b>
	<b>PRODUÇÃO CIENTÍFICA</b> .....	<b>121</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é uma bactéria gram positiva da família Streptococcaceae. Embora encontrado comumente na mucosa da nasofaringe e orofaringe de seres humanos saudáveis, tem importância por sua morbidade e mortalidade relacionada a doenças como meningite, pneumonia, septicemia, entre outras. Pode causar infecções em todas as faixas etárias, mas os grupos de crianças menores de 5 anos e de idosos estão entre os de maior risco para a doença (VIEIRA *et al.*, 2007). Segundo estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2005, ocorreu cerca de 1,6 milhão de mortes por doenças graves causadas pelo pneumococo, sendo 700 mil a 1 milhão de mortes em crianças menores de 5 anos, principalmente em países em desenvolvimento.

Alguns fatores estão relacionados à evolução dos quadros infecciosos causados pelo pneumococo. Dentre eles, a idade do paciente, a presença de doenças associadas, a gravidade da infecção e a adequação ao tratamento instituído podem determinar e (ou) modificar a evolução do quadro clínico (MANTESE *et al.*, 2003). Os pacientes nos extremos de idade e com comorbidades associadas a estados de imunossupressão ou outras doenças crônicas, por exemplo, são considerados grupos de risco para infecção pelo pneumococo.

A mortalidade relacionada à infecção pelo pneumococo apresentou redução importante nas primeiras décadas do século XX, com a introdução dos antimicrobianos, principalmente as sulfonamidas e a penicilina. No entanto, a partir da década de 1960, cepas de pneumococo resistentes à penicilina foram identificadas (MANTESE *et al.*, 2009). Diante de um quadro infeccioso de foco respiratório, a terapia antimicrobiana inicial geralmente é empírica quanto à etiologia e à sensibilidade do agente à penicilina. Após resultados de culturas e antibiograma, o antimicrobiano pode ser adequado ao caso. Nessas situações, a penicilina é o antibiótico de escolha para tratamento das infecções pelo pneumococo, mas com o aumento das taxas de resistência, novas opções terapêuticas têm sido utilizadas e adequadas.

No caso das meningites causadas pelo pneumococo, a terapia antimicrobiana inicial indicada inclui o uso de cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração, devido às taxas de resistência à penicilina nesse sítio.

A prevenção da doença pneumocócica baseia-se principalmente na imunização ativa. São identificados 93 sorotipos do pneumococo (SANTOS *et al.*, 2013), de acordo com a antigenicidade e imunogenicidade da cápsula polissacarídica, principal fator de virulência da bactéria. Os antígenos polissacarídeos induzem resposta imunológica sorotipo-específica, tendo grande utilidade para a composição das vacinas pneumocócicas. A vacina 23 valente constitui-se de polissacarídeos capsulares purificados de 23 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* e é indicada para maiores de 2 anos de idade com fatores de risco para doença pneumocócica invasiva e adultos maiores de 60 anos. Quando os polissacarídeos são conjugados individualmente a carreadores proteicos, há melhora na imunogenicidade, pois são capazes de desencadear resposta imunológica de memória (MANTESE *et al.*, 2003; VIEIRA *et al.*, 2007; MANTESE *et al.*, 2009).

As vacinas conjugadas liberadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) 7 valente, 10 valente e 13 valente protegem contra 7, 10 e 13 sorotipos de pneumococo, respectivamente, e podem ser aplicadas em crianças menores de 2 anos. Tais vacinas estão disponíveis no Brasil, com exceção da vacina 7 valente, substituída pela 13 valente. A vacina pneumocócica conjugada 10 valente passou a fazer parte do calendário básico do Programa Nacional de Imunização (PNI) a partir de 2010, enquanto a vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente é disponibilizada para pacientes que apresentem condições de risco para doença pneumocócica invasiva nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) e para idosos acima de 60 anos institucionalizados.

O padrão de resistência e a prevalência de sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* podem apresentar diferentes distribuições de acordo com a localização geográfica, a população estudada e até mesmo com o passar do tempo. Os dados do impacto das doenças pneumocócicas invasivas, principalmente da meningite, no Estado do Paraná são limitados. Dessa forma, faz-se necessária a análise do perfil dos sorotipos mais frequentes e das taxas de resistência aos antimicrobianos, para estabelecer a vacina com melhor impacto sobre os sorotipos circulantes e a terapia antimicrobiana empírica mais adequada.



## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Avaliar as características epidemiológicas e microbiológicas dos casos de meningites bacterianas causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, bem como os possíveis efeitos da introdução da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no calendário do Programa Nacional de Imunizações.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- a) Descrever o perfil demográfico dos casos de meningite pneumocócica no Estado do Paraná;
- b) Avaliar a distribuição sazonal dos casos de meningite pneumocócica identificados;
- c) Calcular os coeficientes de incidência e mortalidade e taxa de letalidade das meningites pneumocócicas no período estudado;
- d) Avaliar o perfil de sensibilidade às penicilinas e às cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração;
- e) Avaliar os sorotipos de pneumococo mais prevalentes, bem como o perfil de sensibilidade destes sorotipos à penicilina;
- f) Comparar os sorotipos predominantes da população estudada com os sorotipos incluídos nas vacinas pneumocócicas conjugadas disponíveis;

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 AGENTE ETIOLÓGICO

O *Streptococcus pneumoniae*, primeiramente identificado como micróbio septicêmico da saliva por Pasteur, foi isolado em 1881 e nomeado *Micrococcus pausteri* por Stemberg. A denominação pneumococo ocorreu em 1886 por Fraenkel, que relacionou o agente com enfermidades pulmonares. Em 1920, Weichselbaum nomeou o agente como *Diplococcus pneumoniae*, até que, em 1974, Chester chegou à denominação atual, *Streptococcus pneumoniae* (OPAS, 2012b).

#### 2.1.1 Aspectos microbiológicos

O *Streptococcus pneumoniae* é um coco gram positivo, encapsulado, que se dispõe em pares ou cadeias curtas. Mede entre 0,5 a 1,2µm de diâmetro, em formato oval ou em lança. As colônias formadas são grandes (1 – 3mm de diâmetro), redondas, mucoides e não pigmentadas (MURRAY *et al.*, 1998).

Classificada como bactéria anaeróbia facultativa, necessita de meios enriquecidos suplementados com produtos sanguíneos para seu crescimento e multiplicação. Os meios artificiais utilizados para seu crescimento incluem o ágar soja tripticasa e o ágar infusão cérebro/coração com adição de 10% de sangue de carneiro, em ambiente com 8 a 10% de CO<sub>2</sub>. Nesses meios, as colônias, após 48 horas, apresentam um aspecto umbilicado decorrente da autólise celular progressiva, conhecida com α hemólise (digestão parcial da hemoglobina). A identificação da espécie *Streptococcus pneumoniae* ocorre após os testes de sensibilidade a optoquina e solubilidade a bile (JIMÉNEZ, 2001).

### 2.1.2 Estrutura

A análise da estrutura do *Streptococcus pneumoniae* permite entender sua patogênese. A estrutura mais externa identificada é a cápsula, de natureza polissacarídica. A composição da cápsula, principal componente antigênico do pneumococo, determina uma variedade de cepas diferentes, denominadas sorotipos. Foram identificados até o momento 93 sorotipos diferentes (SANTOS *et al.*, 2013), e a sua complexidade antigênica seria uma das responsáveis pela alta incidência e severidade das infecções causadas pelo pneumococo (JIMÉNEZ, 2001). A cápsula também é responsável pela imunidade sorotipo específica, cuja duração e qualidade dependem de cada sorotipo e da idade do paciente.

A cápsula é formada por polímeros de alto peso molecular e unidades repetidas de oligossacarídeos, unidos por ligações covalentes à parede celular. O polissacarídeo da cápsula denomina-se substância solúvel específica (SSS-*soluble specific substance*) (OPAS, 2012b).

Mecanismos de recombinação genética, publicados por Coffey, Dowson e Daniels em 1991, estão levando a transformações de determinados sorotipos em outros grupos, associados à resistência aos antimicrobianos e colonização de crianças. Exemplo desse fenômeno seria o sorotipo 19F, que surgiu como uma variante de um clone do sorotipo 23F multirresistente identificado na Espanha, os quais possuem a mesma identidade genética, mas com sorotipos capsulares diferentes.

Sob a cápsula encontra-se a parede bacteriana, cuja estrutura segue a das outras bactérias gram positivas. Apresenta uma camada de peptidoglicano, formada por subunidades alternadas de N-acetilglucosamina e ácido N-acetil murâmico, ligadas por pontes peptídicas. Dentre os componentes da parede bacteriana, um dos mais importantes é o ácido teicoico, rico em galactosamina e fosfatocolina, fazendo parte do polissacarídeo C. Este polissacarídeo pode ativar o sistema complemento por via alternativa. A colina, substância exclusiva da bactéria, tem papel de reguladora da hidrólise da parede celular. Outros componentes da parede incluem as proteínas R e M, sem papel na virulência do pneumococo (OPAS, 2012b).

O antígeno de Forssman, formado por ácido lipoteicoico e ácido teicoico, está uniformemente distribuído na membrana plasmática da bactéria e localizado na

molécula de polissacarídeo da parede celular. A perda desse antígeno regulador resulta na degradação da parede celular bacteriana (OPAS, 2012b).

### 2.1.3 Patogênese e fatores de virulência

A primeira etapa para a infecção pelo pneumococo consiste na colonização da nasofaringe mediante a ligação da bactéria às células epiteliais pela proteína adesina. Essa ligação permite a interação da bactéria com o muco do trato respiratório, levando ao dano na atividade mucociliar. A enzima neuraminidase também tem participação nessa fase, hidrolisando as glicoproteínas e glicolípideos celulares, diminuindo a viscosidade do muco ciliar, alterando a estrutura dos oligossacarídeos. Dessa maneira, permite a exposição dos receptores celulares, facilitando a adesão e colonização. As proteínas de superfície *pspA* e *psaA* também participam da aderência inicial às células (MANTESE; PAULA, 2008).

A evolução para a doença pneumocócica está associada à aquisição de cepas diferentes daquelas que colonizam a nasofaringe e à alteração da microbiota, mas não depende do estado de portador prolongado. Danos à mucosa da nasofaringe, como infecção viral, asma, tabagismo, álcool podem predispor à infecção e aumentar a colonização, pela maior exposição aos receptores do hospedeiro e maior aderência do pneumococo (OPAS, 2012b).

Após a colonização, o pneumococo persiste na mucosa, apesar da atuação do muco do trato respiratório e dos mecanismos de remoção das vias aéreas. Tais mecanismos incluem a produção das proteases para IgA, que hidrolisam e inativam a imunoglobulina A das mucosas, e da pneumolisina, enzima que destrói a membrana das células do hospedeiro pela formação de poros (MANTESE; PAULA, 2008; OPAS, 2012b).

A cápsula polissacarídica é considerada o principal fator de virulência do pneumococo, pois inibe a ação fagocitária na ausência de anticorpos sorotipo-específicos e ativa o sistema complemento por via alternativa. As cepas não capsuladas e as cepas R não são capazes de desenvolver infecção em humanos e animais de laboratório. A destruição tecidual inicia-se com a mobilização de células inflamatórias, com a ativação do sistema complemento via alternativa pelo ácido teicoico e fragmentos

de peptidoglicano, e via clássica pela pneumolisina. A fosforilcolina, também presente na parede celular, tem a capacidade de ligar-se aos receptores de fatores de ativação plaquetária presentes na superfície de células endoteliais, leucócitos, plaquetas e células teciduais (MURRAY *et al.*, 1998).

A proteína C reativa, uma  $\beta$  globulina sérica, pode ligar-se à fosfocolina do peptídeo C e determinar a fixação do complemento e ativação da fagocitose pelos neutrófilos. Integrantes da parede celular estimulam recrutamento de leucócitos no pulmão e espaço subaracnóideo, aumentam permeabilidade do endotélio vascular cerebral e do epitélio alveolar pulmonar (MANTESE; PAULA, 2008).

Algumas enzimas do pneumococo também possuem atuação importante na patogênese. A autolisina é uma enzima que hidrolisa a camada de peptidoglicano, permitindo a divisão celular, além de desencadear processo inflamatório. A hialuronidase, ao degradar o ácido hialurônico do tecido conjuntivo, permite a translocação do pneumococo entre os tecidos, além de atuar na resposta inflamatória. A superóxido dismutase aumenta a concentração de neutrófilos ao redor dos bronquíolos (MITCHELL, 2000; MITCHELL; MITCHELL, 2010).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

O *Streptococcus pneumoniae* é um dos principais agentes etiológicos de infecções de vias aéreas (otites médias, sinusites, pneumonias) e doenças invasivas (meningites, bacteremia) (WHITNEY *et al.*, 2000). Ocasionalmente está associado também a casos de mastoidite, celulite periorbitária, infecções osteomusculares, endocardite e pericardite (AAP, 2012).

A otite média aguda é a manifestação mais comum em crianças, responsável por cerca de 30-50% de todas as infecções. As infecções agudas do trato respiratório inferior são responsáveis por cerca de 1,6 - 2,2 milhões de mortes em crianças menores de 5 anos, principalmente em países em desenvolvimento (MANTESE; PAULA, 2008).

A taxa de ocorrência estimada de doença pneumocócica invasiva em menores de 2 anos é de cerca de 25-200 casos/100.000 habitantes/ano. No Brasil, o pneumococo é a segunda maior causa de meningite bacteriana, com taxa de incidência de cerca de 10 casos/100.000 habitantes em menores de 1 ano a partir

de 1999, segundo o Ministério da Saúde. Apresenta importante taxa de letalidade, em torno de 30-40%, principalmente em populações de risco. As sequelas neurológicas (deficiência auditiva, hidrocefalia, convulsão, atraso do desenvolvimento) podem acometer de 25-50% das crianças e até 72% dos adultos que sobrevivem ao episódio de meningite pneumocócica (MANTESE; PAULA, 2008).

O pneumococo é um agente comumente encontrado na nasofaringe de pessoas saudáveis, e a colonização inicia-se logo após o nascimento (VELASQUEZ *et al.*, 2009). A colonização da nasofaringe é pré-requisito para infecção (PRYMULA *et al.*, 2011). As taxas de colonização em crianças variam de 21% em países desenvolvidos até mais de 90% em países em desenvolvimento (AAP, 2012); cerca de 5% dos adultos podem estar colonizados e as taxas aumentam para até 97% em crianças e adultos confinados. O convívio em creches e aglomerados, além de exposição ao tabagismo, parece estar associado a maiores taxas de colonização; o leite materno parece ter efeito protetor (MANTESE; PAULA, 2008).

A colonização da nasofaringe é o marco inicial para a disseminação do pneumococo para outros indivíduos, por meio de gotículas de secreções respiratórias, favorecida pela proximidade das pessoas, por infecções virais respiratórias concomitantes (aumento da aderência do pneumococo às células do epitélio do trato respiratório induzido pelo vírus) (VELASQUEZ *et al.*, 2009) e pelo clima frio (MANTESE; PAULA, 2008).

A fim de monitorar a distribuição dos sorotipos e a suscetibilidade do *Streptococcus pneumoniae* na América Latina, foi instituído em 1993 um sistema de vigilância chamado Projeto Sistema Regional de Vacinas (SIREVA), patrocinado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e pelo Ministério da Saúde do Brasil, com a participação de seis países. A partir de 2004, houve ampliação do programa com vigilância sobre outras bactérias como o *Haemophilus influenzae* e a *Neisseria meningitidis*, e com a participação de outros países, passando a ser designado de SIREVA II (VIEIRA *et al.*, 2007; WOLKERS *et al.*, 2009).

### 2.3 FATORES DE RISCO PARA DOENÇA PNEUMOCÓCICA

Alguns grupos populacionais apresentam maior incidência de infecções pneumocócicas: crianças, idosos, afrodescendentes, nativos do Alasca e algumas populações indígenas das Américas. A incidência e gravidade das infecções estão também associadas a condições do hospedeiro, como presença de imunodeficiências congênitas ou adquiridas (infecção pelo HIV, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, uso de medicamentos imunossupressores), asplenia ou deficiência funcional esplênica (anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, asplenia cirúrgica) ou resposta anormal do sistema imune inato. Indivíduos com doença cardíaca crônica, doenças pulmonares, diabetes mellitus, fístulas liquóricas e implantes cocleares apresentam também maior risco de doença pneumocócica invasiva (AAP, 2012).

### 2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE MENINGITE

A suspeita clínica do paciente com meningite, baseada na anamnese e no exame físico, deve ocorrer precocemente, para início das medidas terapêuticas. No entanto, em recém-nascidos e lactentes as manifestações clínicas podem não ser tão evidentes e específicas (VERLANGIERI; FARHAT, 2008).

A doença apresenta uma tríade clássica de febre, cefaleia e vômitos, mas que pode não ser encontrada em todos os pacientes. A febre é elevada e persistente. A cefaleia é de moderada a forte intensidade, muitas vezes sem localização específica. Os vômitos são em jato, pouco responsivos ao uso de antieméticos. A tríade pode ser acompanhada de mal-estar, hiporexia, alterações do sensorio (variando de irritabilidade a sonolência), mialgias e convulsões. Choque e *rash* petequial ou purpúrico, embora mais característicos das meningites causadas pela *Neisseria meningitidis*, também podem estar presentes (FREIRE; FREIRE, 2007; SÁFADI; FARHAT, 2008).

Os pacientes com meningite podem se apresentar ao exame físico com febre, hiperestesia difusa, rigidez de nuca, sinais de Kernig, Brudzinski e Lasègue (SÁFADI; FARHAT, 2008; VERLANGIERI; FARHAT, 2008).

Os sinais clínicos de rigidez de nuca e os sintomas característicos são mais evidentes nos pré-escolares e adultos. Em recém-nascidos e lactentes, esses sinais e sintomas podem não ser tão característicos, atrasando o diagnóstico e a terapêutica. Nesses pacientes a identificação de rigidez de nuca pode ser difícil, sendo necessária a avaliação da fontanela bregmática, que pode se encontrar abaulada ou com aumento de tensão. Sintomas menos específicos, como hipotermia, irritabilidade ou sonolência, dificuldade para mamar, gemência, icterícia, apatia, podem indicar doença grave e devem ser considerados no diagnóstico de meningite (SÁFADI; FARHAT, 2008).

## 2.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE MENINGITE

O diagnóstico laboratorial dos casos de meningite deve ocorrer com a realização de punção lombar, com o paciente em decúbito lateral e coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR) com a agulha introduzida no espaço intervertebral entre L3 e L4 ou L4 e L5. O procedimento deve ser contraindicado na suspeita de hipertensão intracraniana, em paciente instáveis hemodinamicamente, com trombocitopenia grave ou distúrbios de coagulação e na presença de infecção de pele sobre as vértebras lombares. Nesses casos a terapêutica deve ser instituída, mesmo sem a realização do exame confirmatório (SÁFADI; FARHAT, 2008).

A análise do LCR envolve a aferição da pressão (hipertensão liquórica, com níveis acima de 200mm de água) e a avaliação do aspecto (normalmente nas meningites bacterianas, turvo ou purulento). O exame citológico do LCR nas meningites bacterianas apresenta-se geralmente com hiper celularidade (mais de 30 células no recém-nascido e mais de cinco células em crianças maiores e adultos), com predomínio de polimorfonucleares (75% a 95%). O exame bioquímico do LCR identifica redução da glicose (< 2/3 da glicemia) e dos cloretos e aumento da proteína (FREIRE; FREIRE, 2007).



## 2.6 IDENTIFICAÇÃO DO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

A identificação do *Streptococcus pneumoniae* de sítios normalmente estéreis confirma a infecção pelo agente e pode ser realizada por vários métodos.

### 2.6.1 Microscopia

As colônias de *Streptococcus pneumoniae* precisam inicialmente passar por um processo de incubação a 35°C com 5% de CO<sub>2</sub> em ágar de sangue de carneiro a 10% ou ágar chocolate. Após 24-48 horas apresentam uma depressão central decorrente da  $\alpha$  hemólise (WERNO; MURDOCH, 2008).

As características morfológicas do *Streptococcus pneumoniae* à microscopia incluem a sua forma lanceolada, coloração positiva ao Gram e a disposição em duplas de cocos ou em cadeias (WERNO; MURDOCH, 2008; MANTESE; PAULA, 2008).

Após esse processo, o *Streptococcus pneumoniae* precisa ser diferenciado do *Streptococcus viridans*. A primeira reação consiste na optoquina, agente antimicrobiano que não apresenta uso terapêutico, ao qual o pneumococo é naturalmente sensível. A segunda reação é o teste de solubilidade da bile, baseado na autólise do pneumococo na presença do surfactante sodioデオxicolato, tornando-o solúvel a bile. O aspecto altamente sugestivo do pneumococo consiste na cepa com características morfológicas das colônias e na coloração de Gram já especificadas, com halo de inibição ao redor do disco de optoquina  $\geq 14$ mm ou  $< 14$ mm bem delimitado e solúvel à bile (WERNO; MURDOCH, 2008; MANTESE; PAULA, 2008).

Um método mais específico para identificação do *Streptococcus pneumoniae* consiste na reação de Neufeld-Quellung, na qual, após reação com anticorpos anticapsulares sorotipo-específicos, a cápsula torna-se visualmente destacada, formando um halo ao redor da bactéria, visível à microscopia. Essa reação torna possível não só a identificação do pneumococo, mas também a sua diferenciação quanto aos sorotipos. Entretanto, existe possibilidade de reações cruzadas e reações falso negativas em bactérias não capsuladas (WERNO; MURDOCH, 2008; MANTESE; PAULA, 2008).

### 2.6.2 Cultura

A identificação do *Streptococcus pneumoniae* no sangue ocorre em poucos casos de doença invasiva. A taxa de hemoculturas positivas em casos de pneumonia em adultos hospitalizados é de 3-8% e em crianças as taxas são menores. Nos casos de meningite, a evidência de bacteremia é maior, com taxas de hemoculturas positivas de até 50% (WERNO; MURDOCH, 2008).

As culturas de LCR chegam a atingir sensibilidade de 84% e especificidade de 98%, mas a administração prévia de antibióticos pode reduzir o crescimento bacteriano. Além disso, o menor tempo entre a coleta e o processamento da amostra permite um melhor resultado das culturas, já que a viabilidade da bactéria reduz-se com o tempo (WERNO; MURDOCH, 2008).

As culturas de escarro podem ajudar a determinar o diagnóstico de pneumonia por pneumococo, quando as hemoculturas são negativas. A qualidade da amostra coletada deve ser fundamental para evitar erros quanto à representação de flora comensal. O escarro deve apresentar  $< 10$  células epiteliais escamosas e  $> 25$  polimorfonucleares por campo de maior aumento, ou  $\geq 10$  leucócitos para cada célula escamosa. A presença de número expressivo de diplococos gram positivos em tais amostras sugere o pneumococo como agente causal. As culturas de aspirados pulmonares podem aumentar a probabilidade de diagnóstico, principalmente em crianças que não produzem quantidade suficiente de escarro (WERNO; MURDOCH, 2008).

### 2.6.3 Testes de detecção de antígeno

São disponibilizadas várias técnicas que utilizam reações imunológicas para detecção de antígenos pneumocócicos em fluidos orgânicos. Têm sua importância principalmente nos casos dos indivíduos que já iniciaram o tratamento antimicrobiano ou com culturas negativas (GREENWOOD, 1999).

Os testes de aglutinação por látex para antígenos polissacarídicos capsulares têm sido amplamente utilizados, embora com risco de falso positivo, principalmente em amostras urinárias. Possuem alta sensibilidade para amostras de líquido

cefalorraquidiano, mas que já apresentavam a identificação do pneumococo à microscopia (WERNO; MURDOCH, 2008).

O teste rápido de imunocromatografia (NOW *S. pneumoniae urinary antigen test*; Binax) detecta o antígeno polissacarídeo C da parede celular polissacarídica do pneumococo. Para amostras urinárias apresenta sensibilidade de 70-80% e especificidade maior que 90%. No entanto, pela grande proporção de falso negativo, deve ser utilizado em associação a outros métodos. Em crianças seu uso é limitado pela alta taxa de falso positivo, devido à colonização nasofaríngea. Pode ser utilizado para qualquer espécime clínico; em casos de meningite, a sensibilidade no LCR atinge 95-100% e especificidade de 100%. Possui limitações pelo alto custo e por não fornecer informações sobre suscetibilidade aos antimicrobianos (WERNO; MURDOCH, 2008).

A detecção antígeno-específica da pneumolisina por ELISA em amostras urinárias e de LCR tem apresentado resultados promissores. Possivelmente a sua associação com o teste rápido de imunocromatografia aumentaria a probabilidade de diagnóstico (WERNO; MURDOCH, 2008).

O teste de contraímunoeletroforese apresenta alta especificidade, mas baixa sensibilidade. A amostra é colocada em uma matriz de ágar rosa e submetida a campo elétrico, formando uma linha de precipitação quando a reação for positiva entre o antígeno e o anticorpo específico (OPAS, 2012b).

#### 2.6.4 Testes de detecção de anticorpos

A detecção de anticorpos contra o pneumococo ou de complexos imunes tem sido utilizada no campo da pesquisa e seu uso no dia a dia é limitado. Apresenta menores taxas de sensibilidade e especificidade e maior tempo para resultados de soroconversão (WERNO; MURDOCH, 2008).

### 2.6.5 Testes de amplificação de ácidos nucleicos

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos, como a PCR (*polimerase chain reaction*), tornaram-se métodos importantes para o diagnóstico das doenças pneumocócicas. Dentre suas vantagens, não dependem da viabilidade do agente, têm menor influência do uso prévio de antimicrobianos e podem apresentar resultados em menor tempo. A sensibilidade para amostras de LCR é de 92-100% e especificidade de 100% (WERNO; MURDOCH, 2008).

## 2.7 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

O aumento da incidência de cepas de pneumococo resistentes aos antimicrobianos, principalmente à penicilina e às cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração, tem se mostrado como problema de saúde pública, na medida em que a terapia inicial da maioria das doenças invasivas é instituída de modo empírico.

### 2.7.1 Histórico

O primeiro experimento que mostrou o mecanismo de resistência do pneumococo foi em 1943, quando Schmidt e Sesler administraram repetidas subdoses de antimicrobiano em cobaias (CAMPBELL JR.; SILBERMAN, 1998).

Em 1967, Hansman e Bullen recuperaram um isolado com concentração inibitória mínima (CIM) de 0,6µg/ml de paciente com hipogamaglobulinemia e bronquiectasia. Na década seguinte, foram identificados isolados com alta resistência (CIM 4-8µg/ml) na África do Sul. Na mesma época, em 1978, já foram identificados isolados resistentes a múltiplas drogas (três classes ou mais de antimicrobianos) (CAMPBELL; SILBERMAN, 1998).

A partir de 1980 já surgiram suposições de que as altas taxas de portadores e o uso indiscriminado de antimicrobianos estariam associados ao aumento da resistência do pneumococo (CAMPBELL; SILVERMAN, 1998).

Nos Estados Unidos, estima-se que a taxa de resistência do pneumococo à penicilina aumentou de 4% em 1980 para aproximadamente 25% em uma década. Estudos de vigilância no mesmo país mostram taxas de resistência aos macrolídeos em torno de 31%, às sulfonamidas de 20% a 35,9% e às tetraciclina de 8% a 16,6%. A resistência à vancomicina é discreta, com pouca relevância clínica. Dados de 1997-1998 mostram resistência à penicilina de 20% a 34,7% na América do Norte, 15,6% a 60% na América Latina e 3,2% a 53,3% na Europa (APPELBAUM, 2002).

### 2.7.2 Testes de suscetibilidade

Os testes de difusão em disco, diluição em caldo e E-test são os mais utilizados para determinar a suscetibilidade do pneumococo aos antibióticos.

O teste de difusão em disco de oxacilina é utilizado como teste de triagem para identificação de cepas resistentes à penicilina. A presença de halo de inibição de crescimento em placas de cultura com disco de 1µg de oxacilina diferencia as cepas sensíveis (halo  $\geq$  20mm) das resistentes (halo  $\leq$  19mm). As cepas suscetíveis à penicilina são também suscetíveis aos outros betalactâmicos (MANTESE; PAULA, 2008).

As cepas que se apresentam resistentes ao teste do disco de difusão devem ser submetidas aos testes para identificação da concentração inibitória mínima (CIM), por meio da microdiluição em caldo ou do E-test. As amostras que forem confirmadas como resistentes a penicilina também devem ser testadas para suscetibilidade para cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração (ceftriaxona ou cefotaxima). Os valores propostos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) passaram por modificações após respostas clínicas com doses usuais de antimicrobianos com cepas até então resistentes. As recomendações atuais do CLSI de valores de CMI para as cepas invasivas, com exceção da meningite, para as penicilinas é CIM  $\leq$  2µg/ml para suscetíveis, CIM = 4µg/ml para resistência intermediária e CIM  $\geq$  8µg/ml para resistência plena. Para as cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração, CIM  $\leq$  1µg/ml para suscetíveis, CIM = 2µg/ml para resistência intermediária e CIM  $\geq$  4µg/ml para resistência plena. Para as cepas

de meningite, as CIM mantêm-se em valores mais baixos (CLSI, 2008). Para penicilina, as recomendações são de CIM  $\leq 0,06\mu\text{g/ml}$  para suscetíveis e CIM  $\geq 0,12\mu\text{g/ml}$  para resistentes. Para cefalosporinas, as recomendações são de CIM  $\leq 0,5\mu\text{g/ml}$  para suscetíveis, CIM =  $1\mu\text{g/ml}$  para resistência intermediária e CIM  $\geq 2\mu\text{g/ml}$  para resistência plena (MANTESE; PAULA, 2008; BRANDILEONE, 2009).

### 2.7.3 Fatores de risco

Os principais fatores de risco associados à resistência do pneumococo incluem a idade ( $< 2$  anos) e o uso recorrente de antimicrobianos (principalmente no último mês). Além desses, outros fatores de risco são relevantes: crianças que frequentam creches e outros aglomerados, hospitalização recente, raça caucasiana, uso de antimicrobianos por tempo prolongado e em subdoses, doenças de base, imunossupressão e crianças que não utilizaram leite materno (TAN, 2003).

### 2.7.4 Mecanismos de resistência

#### 2.7.4.1 Penicilinas e betalactâmicos

Os betalactâmicos atuam inibindo a síntese da parede celular por meio da ligação com as PBPs (proteínas ligadoras de penicilina - *penicillin binding proteins*). Mutações sequenciais e importantes, mediadas por cromossomos, em 3 ou 4 das 5 PBPs (1A, 1B, 2B, 2X e 3) levariam à redução da afinidade entre tais proteínas e os betalactâmicos. O pneumococo não tem a capacidade de produção de betalactamases (APPELBAUM, 2002).

#### 2.7.4.2 Quinolonas

A ação das quinolonas consiste na inibição da DNA girase e da topoisomerase IV da bactéria. Os mecanismos de resistência envolvidos incluem as bombas de efluxo e mutações nas regiões determinantes de resistência nos genes que codificam a ParC e ParE da topoisomerase IV e nas subunidades GyrA e GyrB da DNA girase (APPELBAUM, 2002).

#### 2.7.4.3 Macrolídeos

Atuam mediante a inibição da síntese proteica dependente de RNA, por meio da ligação em receptores localizados na porção 50S do ribossomo, particularmente na molécula 23S do RNA. Alterações determinadas pelo gene *ermB* (*erythromycin resistance methylase*) resultam em modificações na subunidade 23S ribossomal. A mutação  $MLS_B$  (*macrolide- lincosamine- streptogramin B type*) é responsável por resistência de alto nível e resistência cruzada para clindamicina. Outro mecanismo de resistência envolve a bomba de efluxo ATP dependente codificada pelo gene *mefE* (APPELBAUM, 2002).

#### 2.7.4.4 Sulfonamidas

Seu efeito é bacteriostático, inibindo o metabolismo do ácido fólico, necessário para síntese de ácidos nucleicos, por mecanismo competitivo. O pneumococo apresenta resistência específica ao componente trimetoprim, associada a mutações na redutase dehidrofolato que levam à redução da afinidade do antimicrobiano por sua enzima alvo (APPELBAUM, 2002).

#### 2.7.4.5 Tetraciclina

A ação das tetraciclina ocorre pela ligação à porção 30S do ribossomo, impedindo a síntese proteica. O mecanismo de resistência envolve alterações no gene *tetM*, que codifica a proteína que protege contra a inibição da síntese de proteína ribossomal pelo antimicrobiano (APPELBAUM, 2002).

### 2.8 TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

O tratamento antimicrobiano da meningite pneumocócica deve ser instituído o mais rápido possível, antes mesmo dos resultados dos exames, devido à gravidade da doença e ao risco de sequelas importantes. A escolha do antimicrobiano mais adequado é feita de modo empírico, baseada nos dados de prevalência de resistência da região, e pode ser adequada após os resultados dos testes de sensibilidade (VERLANGIERI; FARHAT, 2008).

Conforme as orientações do Comitê de Doenças Infecciosas da Academia Americana de Pediatria (1997) e da Sociedade Brasileira de Pediatria (2007), os antibióticos que podem ser utilizados, de acordo com os testes de sensibilidade, no tratamento das meningites por pneumococo são os seguintes:

- a) Penicilina G: 250.000 a 400.000UI/kg/dia, via endovenosa, a cada 4 ou 6 horas. Na dose de 250.000UI/kg/kg/dia mantém média de concentração no LCR de 0,8µg/ml, sustentada por 4 horas entre as infusões;
- b) Cefotaxima: 200 a 300mg/kg, via endovenosa, a cada 6-8 horas;
- c) Ceftriaxona: 100mg/kg/dia, a cada 12 horas. Apresenta média de concentração de 0,9 a 30µg/ml cerca de 2,8 horas após administração;
- d) Vancomicina: 60mg/kg/dia, via endovenosa a cada 6 horas. Apresenta média de concentração no LCR de 2,0 a 5,9µg/ml dentro de 2,8 horas após administração. Não deve ser utilizada isoladamente, pois seus níveis bactericidas podem ser difíceis de ser mantidos. Associada a cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração apresenta efeito sinérgico *in vitro* e deve ser utilizada em casos de resistência às cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração;



- e) Rifampicina: 10 a 20mg/kg/dia. É ativa contra a maioria das cepas de pneumococo resistentes a penicilina. No entanto, não deve ser utilizada isoladamente, pois é lentamente bactericida e existem casos de pneumococo resistentes. Associada a cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração ou vancomicina, só deve ser utilizada se o organismo for sensível e houver atraso na resposta clínica esperada com o tratamento usual;
- f) Cloranfenicol: 50-100mg/kg/dia, via endovenosa, a cada 6 horas. Pouco sucesso com cepas resistentes a penicilina, mas sensíveis ao cloranfenicol, pois precisam de alta concentração bactericida mínima, além dos efeitos colaterais hematológicos;
- g) Imipenem: 60-100mg/kg/dia a cada 6 horas. Bom espectro para cepas de pneumococo resistentes a penicilina e cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração, mas tem potencial epileptogênico;
- h) Meropenem: 120mg/kg/dia a cada 8 horas. Menor potencial epileptogênico, podem ser utilizado para crianças acima de 3 meses que não toleram uso da vancomicina.

Como orientação, a Academia Americana de Pediatria coloca a associação de cefalosporina de 3.<sup>a</sup> geração e vancomicina como opção terapêutica para crianças acima de 1 mês de vida, para locais com perfil de resistência importante a penicilina e cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração. No Brasil, a orientação atual é o início de tratamento empírico com as cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração, e posterior adequação do antimicrobiano em caso de sensibilidade à penicilina, com duração total do tratamento de 10 a 14 dias para os casos de meningite por pneumococo (VERLANGIERI; FARHAT, 2008). A utilização de dexametasona antes ou no momento do uso do antibiótico, embora controversa, é considerada para reduzir efeitos inflamatórios da ação da antibioticoterapia (FREIRE; FREIRE, 2007).

## 2.9 VACINAS

A doença pneumocócica é a principal causa de mortes imunopreveníveis em crianças menores de 5 anos. A utilização de vacinas contra os antígenos polissacarídeos tem-se mostrado como forma importante de redução de casos (BRANDILEONE; KFOURI, 2011).

### 2.9.1 Vacinas polissacarídicas

A resposta imunológica desencadeada pelos antígenos polissacarídeos é denominada timo-independente, ou seja, não dependente de linfócitos T. A resposta ocorre pela interação com linfócitos B e produção de anticorpos. Nesse caso ocorre predomínio de imunoglobulinas IgM, ausência de indução de células de memória e maturação tardia de resposta imunológica, principalmente em menores de 2 anos. A produção de anticorpos antipolissacarídicos é mais efetiva com o amadurecimento do ser humano e por isso as vacinas polissacarídicas são pouco imunogênicas em menores de 2 anos (BRANDILEONE; KFOURI, 2011).

A vacina polissacarídica 23-valente é composta por 25µg de cada um dos 23 sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F. Apresenta cobertura global estimada em mais de 90% das cepas isoladas de doenças invasivas (MANTESE; PAULA, 2008).

Os estudos clínicos mostram que a vacina é imunogênica na prevenção de doenças invasivas em jovens e adultos, embora com eficácia menor em idosos (60-70%). Não é efetiva para otite média aguda. Induz imunidade de duração limitada, sem resposta de memória. A sua eficácia parece estar relacionada à idade do paciente e ao seu estado imunológico (BRANDILEONE; KFOURI, 2011).

A vacina polissacarídica 23 valente está incluída no Programa Nacional de Imunização (PNI) para os indivíduos de 60 anos ou mais que vivem em instituições fechadas como: casas geriátricas, hospitais, asilos, casas de repouso (BRASIL, 2006). No Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIE) também está disponível a partir de 2 anos de idade para os grupos de risco para doença

pneumocócica. A administração é feita por via subcutânea ou intramuscular, na dose de 0,5ml, com uma dose de reforço após 3-5 anos (BRASIL, 2006).

### 2.9.2 Vacinas conjugadas

As vacinas pneumocócicas conjugadas, obtidas por meio da conjugação dos polissacarídeos capsulares às proteínas carreadoras, permitem que a resposta imunológica seja timo-dependente. O resultado é a produção de altos títulos de imunoglobulina IgG (IgG2), possibilidade de resposta de memória e aumento da capacidade de opsonização. Dessa maneira, promove melhor resposta imunogênica em crianças menores de 2 anos, principal faixa etária acometida por doença pneumocócica invasiva (WECKX, 2008; BRANDILEONE; KFOURI, 2011).

As proteínas carreadoras mais utilizadas nas vacinas conjugadas incluem a proteína de membrana externa da *Neisseria meningitidis* (OMPC), o toxóide tetânico (TT), o toxóide diftérico (DT) ou a sua forma mutante análoga (CRM<sub>197</sub>), e a proteína D derivada do *Haemophilus influenzae* não tipável (HiNT).

Estudos clínicos mostraram a eficácia das vacinas conjugadas sobre as doenças invasivas. O impacto das vacinas também esteve associado à redução da colonização pelos sorotipos incluídos nas vacinas tanto nos indivíduos vacinados como nos não vacinados (imunidade de rebanho ou *herd immunization*). Embora exista redução da colonização, o número geral de portadores não se reduziu, devido à colonização atual por sorotipos não incluídos nas vacinas (efeito de substituição ou *replacement*). No entanto, esse fenômeno não teve a mesma dimensão da redução significativa dos casos de doença pneumocócica invasiva. As vacinas são realizadas em esquema com três doses no primeiro ano de vida (2-4-6 meses) e dose de reforço após 1 ano (12-15 meses) (BRANDILEONE; KFOURI, 2011).

A primeira vacina pneumocócica conjugada disponibilizada foi a vacina 7 valente (PCV7, Wyeth/Pzifer®). Apresenta 7 sorotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), individualmente conjugados ao carreador proteico CRM<sub>197</sub>. Foi licenciada nos EUA em 2000 e a partir de então incorporada ao esquema de imunização de vários países na Europa e América Latina, com resultados importantes. Houve redução na mortalidade, nas taxas de doenças invasivas e otite média e redução na resistência

aos antimicrobianos logo após seu uso rotineiro. Foi licenciada no Brasil em 2001 e disponibilizada em clínicas privadas e nos CRIE para grupos de risco para doença pneumocócica com idade entre 2 meses e 59 meses (BRANDILEONE; KFOURI, 2011).

A vacina pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10, GlaxoSmithKline®) contém os 7 sorotipos incluídos na vacina PCV7 mais os sorotipos 1, 5 e 7F. Os sorotipos 18C e 19F são conjugados ao toxoide tetânico e toxoide diftérico, respectivamente, enquanto os demais sorotipos são conjugados à proteína D. No Brasil foi licenciada em 2009 e incluída no Programa Nacional de Imunização em 2010, no esquema de 3 doses + 1 reforço (2, 4, 6, 12-15 meses) para crianças menores de 2 anos (BRANDILEONE; KFOURI, 2011).

A vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13, Wyeth®) contém os 7 sorotipos incluídos na vacina PCV7 mais os sorotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A, todos individualmente conjugados ao carreador proteico CRM<sub>197</sub>. Foi licenciada no Brasil em 2009 para crianças de 6 semanas até 6 anos incompletos e em abril de 2013 para adultos acima de 50 anos, e está disponível nas clínicas privadas. O esquema vacinal inclui três doses no primeiro ano (2,4,6, meses) e dose de reforço após 1 ano (12-15 meses) (BRANDILEONE; KFOURI, 2011).

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A presente pesquisa constitui-se de um estudo observacional, transversal, com coleta retrospectiva de dados secundários dos casos de meningite pneumocócica ocorridos no Estado do Paraná, Brasil, notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2011.

#### 3.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

A coleta de dados ocorreu nas dependências do Departamento de Vigilância Epidemiológica (DEVE), Divisão de Vigilância de Doenças Transmissíveis (DVVTR) da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, em Curitiba, no período de julho de 2011 a julho de 2012.

#### 3.3 CASUÍSTICA

Realizou-se a análise dos dados de pacientes de todas as idades e de ambos os sexos, com quadro clínico de meningite, comprovado laboratorialmente por análise citológica do líquido, e cujo agente etiológico identificado tenha sido o *Streptococcus pneumoniae*, segundo critérios da ficha de notificação. Os casos avaliados ocorreram no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2011 e foram captados pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná.

### 3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo os casos de meningite com cultura de líquido, hemocultura, aglutinação por látex, contraímunoeletroforese (CIEF) ou reação em cadeia de polimerase (PCR) com identificação do pneumococo, ocorridos em indivíduos residentes no Estado do Paraná e cujos dados constavam no banco de dados da Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná e do SINAN.

### 3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os casos cujas informações não puderam ser levantadas dos bancos de dados, casos de meningite sem comprovação do agente etiológico, casos duplicados no mesmo ano ou com incoerência de informações.

### 3.6 PROCEDIMENTOS

As meningites, independente de sua etiologia, são doenças de notificação obrigatória. Os casos suspeitos e confirmados são notificados, com preenchimento de ficha específica de notificação, e os dados são lançados no SINAN.

Os casos que apresentam identificação do pneumococo por cultura, em diversos laboratórios do Estado e no Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN-PR), têm suas amostras enviadas sistematicamente para o Instituto Adolfo Lutz (São Paulo), laboratório nacional de referência para sorotipagem e determinação do perfil de sensibilidade antimicrobiano. Os resultados dessas análises são enviados ao Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná e dispostos em planilhas.

Os dados foram coletados baseados em protocolo estabelecido para o estudo com base nas informações contidas nas fichas de notificação. As fichas de

notificação passaram por modificações no período estudado (1998-2011), por isso as informações foram adaptadas ao padrão da ficha mais recente de notificação para meningite (2007 – SINAN NET) (Anexo 1).

### 3.7 REGISTRO E GERENCIAMENTO DAS INFORMAÇÕES

Os dados coletados por meio do protocolo estabelecido baseados em dados secundários foram registrados pela pesquisadora em planilha eletrônica do *Microsoft Excel*®, com tripla conferência dos mesmos para retirada de casos duplicados e com incoerência de informações.

### 3.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS

#### 3.8.1 Perfil demográfico

Os casos de meningite pneumocócica foram analisados quanto ao sexo e idade dos pacientes e divididos em faixas etárias de acordo com as utilizadas pelo Ministério da Saúde para meningite e de acordo com aquelas descritas nos informes recentes do Projeto SIREVA. Os municípios de residência foram classificados de acordo com as Regionais de Saúde do Estado do Paraná. Os dados referentes aos períodos pré e pós-vacina foram analisados em crianças menores de 2 anos, na faixa etária contemplada pela vacina pelo PNI.

#### 3.8.2 Critério de confirmação

Foram considerados casos de meningite pneumocócica aqueles confirmados pela identificação do pneumococo no LCR ou no sangue pelos seguintes métodos:

cultura, teste de aglutinação por látex, contraímunoeletroforese ou reação em cadeia de polimerase. Os casos que apresentavam a cultura e outro teste diferente com identificação do agente foram classificados dentro do grupo com método de cultura como critério de confirmação.

### 3.8.3 Sorotipos

Os sorotipos das amostras que puderam ser identificadas no Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, foram analisados em sua frequência e distribuição nas faixas etárias. A identificação dos sorotipos ocorreu pela reação de Quellung, por meio de anticorpos produzidos pela *Statens Seruminstitut* (Copenhague, Dinamarca).

### 3.8.4 Perfil de sensibilidade

As cepas de pneumococo submetidas aos testes de sensibilidade à penicilina foram classificadas como sensíveis se apresentassem teste de difusão em disco para a oxacilina com halo de inibição  $\geq 20\text{mm}$  ou CIM de penicilina  $\leq 0,06\mu\text{g/ml}$ . Como a CIM para penicilina sofreu variações de acordo com o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) durante o período, os resultados foram adaptados para os valores mais recentes de CIM para penicilina (CLSI 2008), ou seja, CIM  $\leq 0,06\mu\text{g/ml}$  para as cepas suscetíveis e CIM  $\geq 0,12\mu\text{g/ml}$  para as resistentes.

As cepas que foram testadas para sensibilidade às cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração (cefotaxima ou ceftriaxona) foram classificadas como sensíveis se CIM  $\leq 0,5\mu\text{g/ml}$ , com resistência intermediária se CIM =  $1\mu\text{g/ml}$  e com resistência plena se CIM  $\geq 2\mu\text{g/ml}$ . Para a análise das cepas resistentes, o percentual total incluiu as cepas com resistências intermediária e plena.

A sensibilidade das cepas de pneumococo à vancomicina foi realizada por meio do teste de difusão em disco ( $30\mu\text{g}$  de vancomicina).

Outros antibióticos comumente testados não foram utilizados para análise por falta de regularidade das informações.



### 3.8.5 Períodos pré e pós-vacina

A análise dos casos de meningite pneumocócica foi realizada comparando-se os períodos de acordo com a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10 valente ao Programa Nacional de Imunizações no 2.º semestre de 2010. O período pré-vacina contemplou os anos de 2008 e 2009, por serem mais próximos à introdução da vacina, e o período pós-vacina, os anos de 2010 e 2011.

Utilizou-se o termo cobertura vacinal para a frequência dos sorotipos disponibilizados nas vacinas conjugadas na amostra estudada.

### 3.8.6 Indicadores

Os indicadores utilizados para a análise dos casos de meningite pneumocócica por ano foram os seguintes:

- Coeficiente de incidência anual: (casos de meningite pneumocócica no ano/população do ano) \* 100.000;
- Coeficiente de mortalidade anual: (óbitos por meningite pneumocócica no ano/população do ano) \* 100.000;
- Taxa de letalidade: (óbitos por meningite pneumocócica no ano/casos de meningite pneumocócica no ano) \* 100.

Tais indicadores foram padronizados por faixa etária, com base na população de 2011, ano mais recente da análise.

Os indicadores utilizados para a análise dos casos de meningite pneumocócica ao longo dos anos ou nos períodos pré e pós-vacina foram os seguintes:

- Coeficiente médio de incidência: (média dos casos de meningite no período/população mediana do período) \* 100.000;
- Coeficiente médio de mortalidade: (média dos óbitos por meningite pneumocócica no período/população mediana do período) \* 100.000;
- Taxa de letalidade: (média dos óbitos por meningite pneumocócica no período/média dos casos de meningite pneumocócica no período) \* 100.

Para a análise dos casos de 1998 a 2011, foi utilizada a população mediana do período. Para a análise dos casos do período pré-vacina, a população utilizada foi a média das populações dos anos de 2008 e 2009, e para o período pós-vacina a média das populações dos anos de 2010 a 2011.

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados coletados foram registrados exclusivamente pelo pesquisador em planilha eletrônica do *Microsoft Excel*® 2010, conferidos e exportados para os softwares de estatística *JMP Statistical Discovery Software 5.1.2*® e Programa EPI INFO 6®.

As medidas de tendência central e de dispersão foram expressas em medianas, valores mínimo e máximo (mediana, mínimo – máximo) para as variáveis contínuas de distribuição assimétrica.

A estimativa de diferença entre variáveis categóricas foi realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson e pelo teste de Fisher.

A análise das variáveis quantitativas ao longo do período foi realizada por meio do teste para diferença entre proporções.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5%.

### 3.10 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná/Hospital do Trabalhador em 26 de agosto de 2010, Processo n.º 218/2010 (Anexo 2).

## 4 RESULTADOS

A partir dos bancos de dados disponíveis na Secretaria de Estado da Saúde do Paraná e no SINAN, foram identificados 1.354 casos de meningite por pneumococo no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2011. Destes, 15 casos foram excluídos do estudo por se apresentarem como casos duplicados ou com incoerência de informações, totalizando-se, assim, 1.339 casos para a análise.

### 4.1 PERFIL DEMOGRÁFICO DA POPULAÇÃO

A distribuição geral dos casos mostrou uma mediana de idade de 12,5 anos, variando de um dia de vida a 92,5 anos, e uma predominância do sexo masculino em relação ao feminino (61,9% e 38,1%, respectivamente) (Tabela 1).

A população do estudo foi distribuída de acordo com as faixas etárias estabelecidas pelo Ministério da Saúde para a meningite (Tabela 1), que utiliza uma classificação com intervalos menores de idade, e de acordo com as faixas etárias descritas nos informes do Projeto SIREVA (Tabela 2). Dentre a amostra, 53,5% dos casos ocorreram em pacientes menores de 15 anos, sendo 24,6% do total em menores de 1 ano.

Para cada faixa etária houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA <sup>(1)</sup> E SEXO - PARANÁ - 1998-2011

FAIXA ETÁRIA (anos)	MASCULINO <sup>(2)</sup>		FEMININO		TOTAL	
	n	%	N	%	n	%
< 1	194	58,8	136	41,2	330	24,6
1 - 4	107	60,8	69	39,2	176	13,1
5 - 9	75	64,1	42	35,9	117	8,7
10 - 14	65	68,4	30	31,6	95	7,1
15 - 19	37	66,1	19	33,9	56	4,2
20 - 39	185	74,0	65	26,0	250	18,7
40 - 59	121	58,5	86	41,5	207	15,5
≥ 60	43	41,3	61	58,7	104	7,8
TOTAL <sup>(3)</sup>	827	61,9	508	38,1	1335	100,0

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Quatro casos sem dados sobre faixa etária (dois do sexo feminino e dois do sexo masculino).

(1) Estabelecidas pelo Ministério da Saúde.

(2)  $p \leq 0,01$  em comparação com sexo feminino para cada faixa etária (teste qui-quadrado de Pearson).

(3)  $p < 0,01$  em comparação entre os sexos (teste qui-quadrado de Pearson).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA <sup>(1)</sup> E SEXO - PARANÁ - 1998-2011

FAIXA ETÁRIA	MASCULINO <sup>(2)</sup>		FEMININO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
< 12 meses	194	58,8	136	41,2	330	24,6
12 - 23 meses	45	54,2	38	45,8	83	6,2
24 - 59 meses	62	66,7	31	33,3	93	6,9
≥ 5 - 14 anos	140	66,0	72	34,0	212	15,8
15 - 59 anos	343	66,9	170	33,1	513	38,3
≥ 60 anos	43	41,3	61	58,7	104	7,8
TOTAL <sup>(3)</sup>	827	61,9	508	38,1	1335	100,0

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Quatro casos sem dados sobre faixa etária (dois do sexo feminino e dois do sexo masculino).

(1) Estabelecidas pelo PROJETO SIREVA.

(2)  $p \leq 0,01$  em comparação com sexo feminino para cada faixa etária (teste qui-quadrado de Pearson).

(3)  $p < 0,01$  em comparação entre os sexos (teste qui-quadrado de Pearson)

Entre os 330 casos identificados em menores de 1 ano, observou-se que 52,7% ocorreram em lactentes menores de 6 meses de idade e 47,3% acima dessa faixa etária (Tabela 3). Casos em lactentes com idade menor ou igual a 3 meses (85 casos) corresponderam a 25,8% do total de casos entre menores de 1 ano e 6,3% do total dos casos incluindo todas as faixas etárias.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA NA FAIXA ETÁRIA < 1 ANO - PARANÁ - 1998-2011

FAIXA ETÁRIA	n	%	% acumulado
≤ 28 dias	17	5,2	5,2
29 dias - 2 meses	29	8,8	14,0
≥ 2 meses - 4 meses	63	19,0	33,0
≥ 4 meses - 6 meses	65	19,7	52,7
≥ 6 meses	156	47,3	100,0
TOTAL	330	100,0	

FONTE: O autor (2014)

O Estado do Paraná é dividido em 22 regionais de saúde (Anexo 3), conforme ilustra a Figura 1. Os maiores coeficientes médios de incidência foram encontrados entre a 4.<sup>a</sup> (1,11 casos/100.000 habitantes), a 13.<sup>a</sup> (1,11 casos/100.000 habitantes) e a 2.<sup>a</sup> regional de saúde (1,10 casos/100.000 habitantes). A 10.<sup>a</sup> e a 17.<sup>a</sup> regionais de saúde também apresentaram coeficientes de incidência importantes (1,01 casos/100.000 habitantes) (Tabela 4).

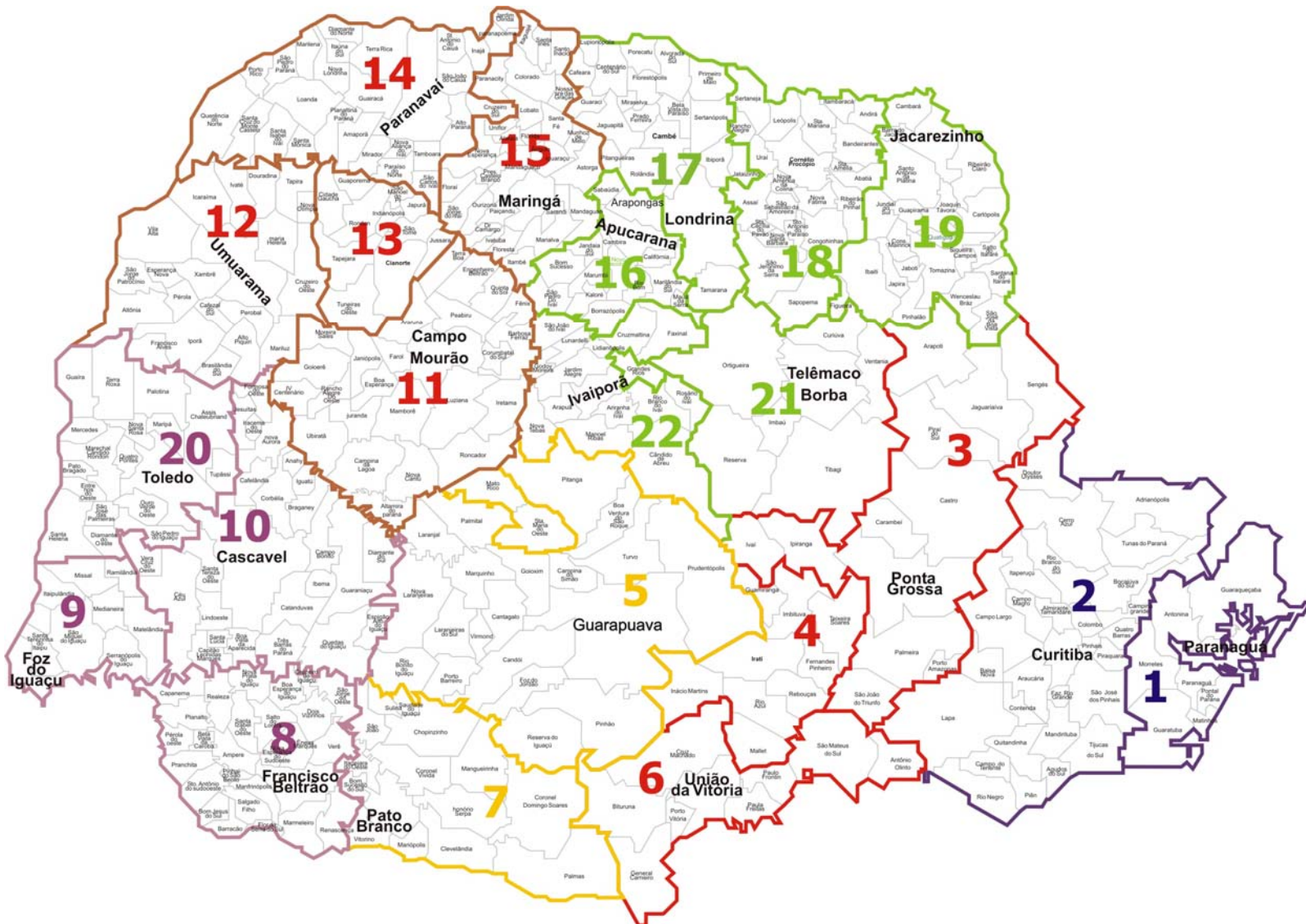


FIGURA 1 - MAPA DAS REGIONAIS DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ  
 FONTE: SESA-PR (2014)

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA NAS REGIONAIS DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ E RESPECTIVOS COEFICIENTES MÉDIOS DE INCIDÊNCIA - PARANÁ - 1998-2011

REGIONAIS DE SAÚDE (RS)	N.º CASOS		COEFICIENTE MÉDIO DE INCIDÊNCIA (casos/100.000 habitantes)
	n	%	
1. <sup>a</sup> - Paranaguá	30	2,2	0,80
2. <sup>a</sup> - Curitiba	487	36,4	1,10
3. <sup>a</sup> - Ponta Grossa	61	4,6	0,78
4. <sup>a</sup> - Irati	24	1,8	1,11
5. <sup>a</sup> - Guarapuava	58	4,3	0,93
6. <sup>a</sup> - União da Vitória	21	1,6	0,92
7. <sup>a</sup> - Pato Branco	28	2,1	0,83
8. <sup>a</sup> - Francisco Beltrão	42	3,1	0,95
9. <sup>a</sup> - Foz do Iguaçu	55	4,1	0,93
10. <sup>a</sup> - Cascavel	69	5,2	1,01
11. <sup>a</sup> - Campo Mourão	31	2,3	0,68
12. <sup>a</sup> - Umuarama	25	1,9	0,73
13. <sup>a</sup> - Cianorte	20	1,5	1,11
14. <sup>a</sup> - Paranavaí	24	1,8	0,68
15. <sup>a</sup> - Maringá	87	6,5	0,91
16. <sup>a</sup> - Apucarana	44	3,3	0,96
17. <sup>a</sup> - Londrina	116	8,7	1,01
18. <sup>a</sup> - Cornélio Procopio	18	1,3	0,54
19. <sup>a</sup> - Jacarezinho	28	2,1	0,74
20. <sup>a</sup> - Toledo	37	2,8	0,82
21. <sup>a</sup> - Telêmaco Borba	18	1,3	0,79
22. <sup>a</sup> - Ivaiporã	12	0,9	0,62
TOTAL	1335	100,0	0,48

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Quatro casos sem dados sobre regional de saúde.

## 4.2 DISTRIBUIÇÃO SAZONAL DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA

Os casos de meningite pneumocócica foram identificados em todos os meses do ano. No entanto, pode-se observar uma concentração maior dos casos nos meses de maio a outubro, com 65,3% dos casos (Gráfico 1).



GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA DURANTE OS MESES DO ANO - PARANÁ - 1998-2011

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Dezenove casos sem dados sobre mês de início dos sintomas.

### 4.3 CRITÉRIOS DE CONFIRMAÇÃO

A maior parte dos casos incluídos no estudo apresentou como critério de confirmação o método de cultura de material estéril (76,3%, 1021/1339 casos), conforme descrito na tabela 5.

TABELA 5 - MÉTODOS UTILIZADOS COMO CRITÉRIO DE CONFIRMAÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA - PARANÁ - 1998-2011

MÉTODO	CASOS	
	N	%
Cultura	1021	76,3
Aglutinação por látex	276	20,6
PCR	39	2,9
CIEF	3	0,2
TOTAL	1339	100,0

FONTE: O autor (2014)

NOTA: PCR - reação em cadeia de polimerase; CIEF - contraímunoeletroforese.

O líquido foi a amostra clínica em que ocorreu maior positividade, responsável pela identificação do agente etiológico em 1.330 casos (99,3%, 1330/1339), sendo 1.013 pelo método de cultura (99,2% - 1013/1021). Em nove casos, a confirmação só ocorreu com a identificação do pneumococo no sangue (9/1339 - 8 hemoculturas positivas e 1 PCR positivo) (Tabela 6).

TABELA 6 - MÉTODOS UTILIZADOS COMO CRITÉRIO DE CONFIRMAÇÃO E MEIO ESTÉRIL DE IDENTIFICAÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA - PARANÁ - 1998-2011

MÉTODO	MEIO ESTÉRIL				TOTAL
	LCR		SANGUE		
	N	%	n	%	
Cultura	1013	99,2	8	0,8	1021
Aglutinação por látex	276	100,0	0	0,0	276
PCR	38	97,4	1	2,6	39
CIEF	3	100,0	0	0,0	3
TOTAL	1330	99,3	9	0,7	1339

FONTE: O autor (2014)

NOTA: PCR - reação em cadeia de polimerase; CIEF - contraímunoeletroforese.

Do total da amostra foram coletadas 84 hemoculturas, e destas 41 foram positivas (48,8%). Em 30 casos confirmados pela cultura de líquido, a hemocultura também foi positiva para o agente correspondendo a 35,7% (30/84). Nos casos confirmados por teste de aglutinação por látex no LCR, 3 possuíam concomitantemente hemoculturas positivas.

#### 4.4 INDICADORES

Para a população do estudo, foram calculados os coeficientes padronizados de incidência (casos de meningite pneumocócica/100.000 habitantes), mortalidade (óbitos por meningite pneumocócica/100.000 habitantes) e taxa de letalidade (%) para cada ano do período.

O coeficiente padronizado de incidência anual apresentou redução estatisticamente significativa ao longo do período (de 1,00 casos/100.000 habitantes em 1998 para 0,64 casos/100.000 habitantes em 2011) (Gráfico 2).

O coeficiente padronizado de mortalidade anual reduziu de 0,26 óbitos/100.000 habitantes em 1998 para 0,13 óbitos/100.000 habitantes em 2011, sendo que os valores extremos ocorreram em 1999 (0,48 óbitos/100.000 habitantes) e no ano de 2010 (0,07 óbitos/100.000 habitantes) (Gráfico 2).

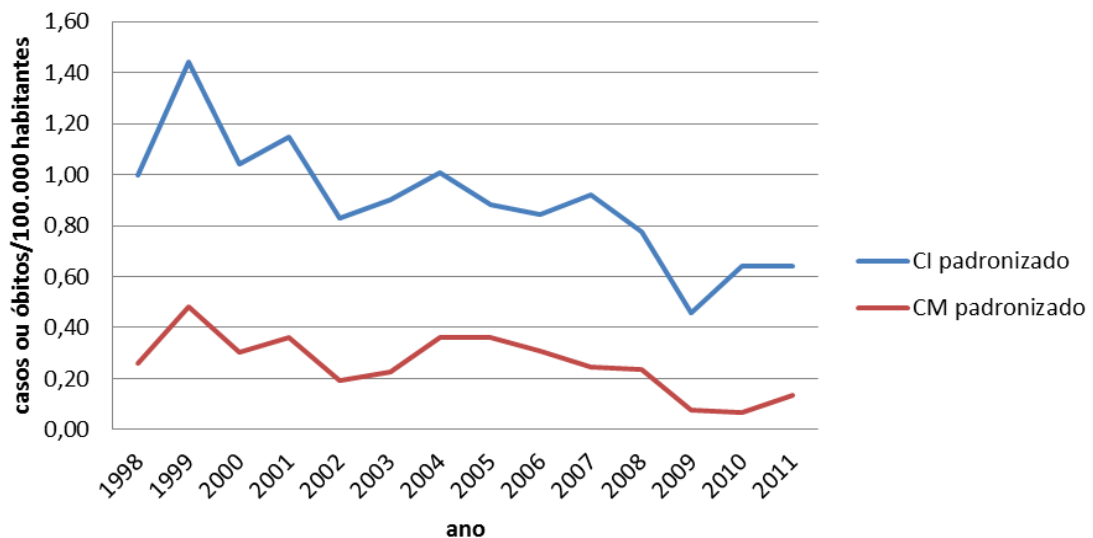


GRÁFICO 2 - COEFICIENTES PADRONIZADOS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA - PARANÁ - 1998-2011

FONTE: O autor (2014)

NOTAS: CI- coeficiente de incidência; CM-coeficiente de mortalidade.

$p < 0,01$  entre os anos extremos do período para coeficientes de incidência e mortalidade (teste qui-quadrado de Pearson)

Para cada faixa etária (de acordo com a divisão estabelecida pelo Ministério da Saúde) foram calculados os coeficientes médios de incidência e mortalidade, dentro do período estudado (Gráfico 3). A faixa etária menor de 1 ano apresentou os maiores coeficientes médios de incidência e mortalidade dentre os casos estudados ( $p < 0,01$ ), sendo 12,78 casos/100.000 habitantes e 3,87 óbitos/100.000 habitantes.



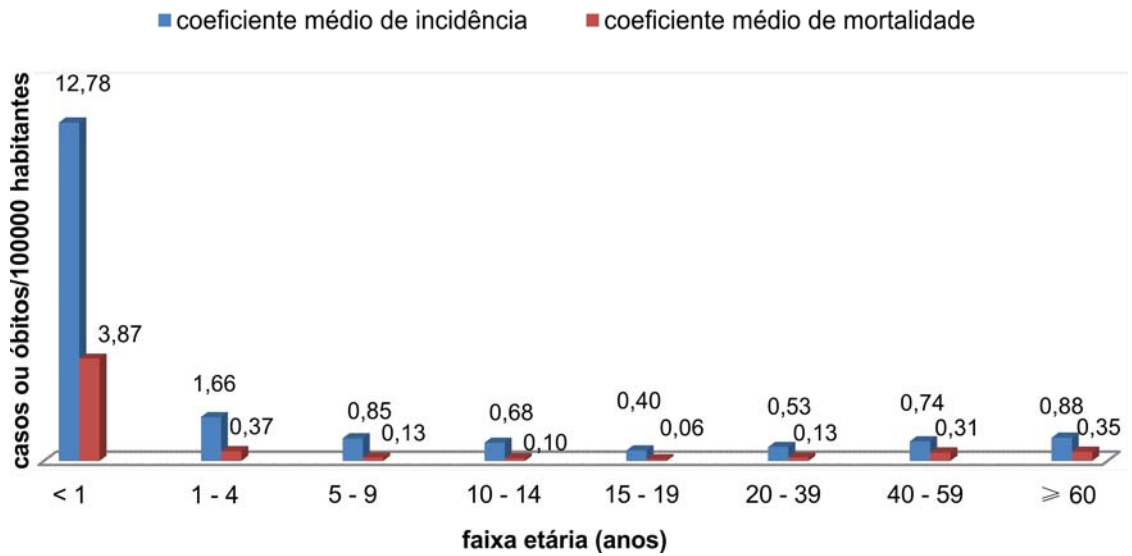


GRÁFICO 3 - COEFICIENTES MÉDIOS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA<sup>(1)</sup> - PARANÁ - 1998-2011  
 FONTE: O autor (2014)  
 NOTA: p < 0,01 entre as faixas etárias para coeficientes de incidência e mortalidade (teste qui-quadrado de Pearson).  
 (1) Estabelecidas pelo Ministério da Saúde.

Do total de 1.305 evoluções conhecidas, 370 pacientes evoluíram para óbito, totalizando 27,6% de evoluções desfavoráveis. A taxa de letalidade padronizada sofreu variações ao longo dos anos (21,6% em 1998 e 24,2% em 2011), com mínima de 10,1% em 2010 e máxima de 38,4% em 2005 (Gráfico 4).

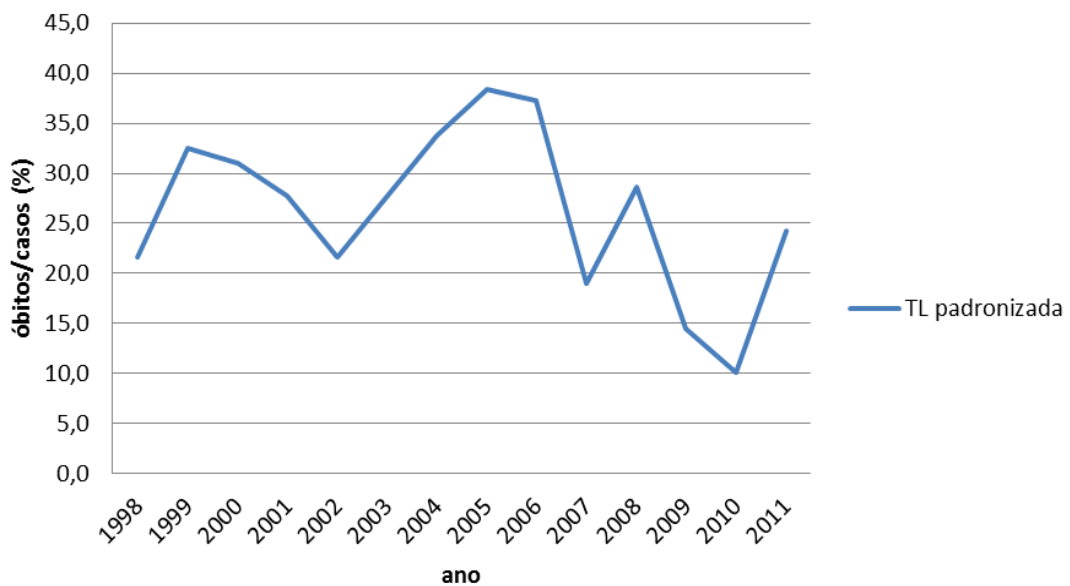


GRÁFICO 4 - TAXA DE LETALIDADE PADRONIZADA PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA - PARANÁ - 1998-2011  
 FONTE: O autor (2014)  
 NOTAS: TL- taxa de letalidade  
 p = 0,73 para os anos extremos do período (teste qui- quadrado de Pearson).

As maiores taxas de letalidade foram encontradas entre as faixas etárias de 40-59 anos (42,0%) e maior de 60 anos (39,4%) (Gráfico 5). Houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre as taxas de letalidade entre a faixa etária menor de 1 ano e maior de 40 anos (incluindo de 40-59 anos e  $\geq$  60 anos).

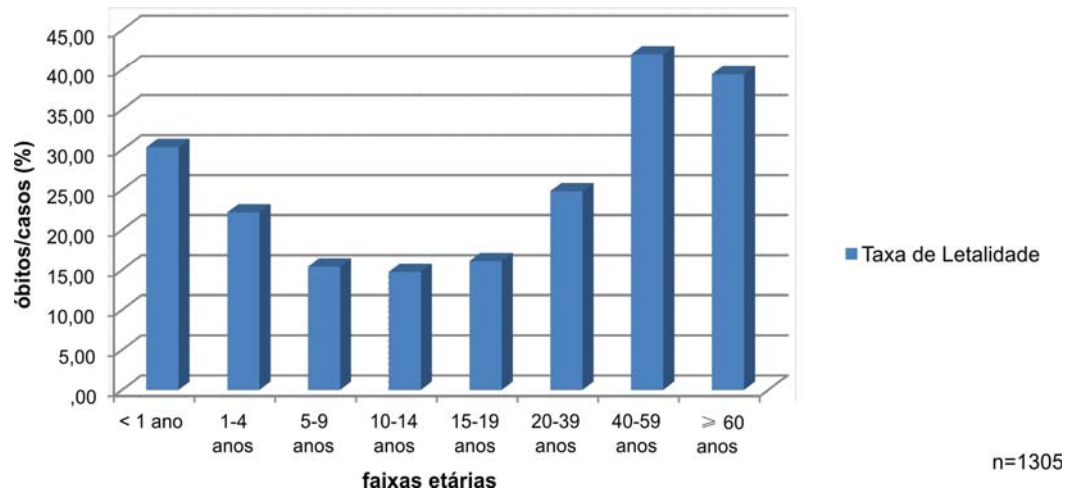


GRÁFICO 5 - TAXAS DE LETALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA<sup>(1)</sup> - PARANÁ - 1998-2011

FONTE: O autor (2014)

NOTAS:  $p < 0,01$  entre as faixas etárias ( $p < 0,01$  comparando < 1 ano e > 40 anos) (teste qui-quadrado de Pearson).

(1) Estabelecidas pelo Ministério da Saúde.

A taxa de letalidade encontrada na faixa etária menor de 1 ano foi de 30,3%, com valores mínimo de 9,1% em 2009 e máximo de 42,9% em 2004 (Tabela 7).

TABELA 7 - TAXA DE LETALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA NA FAIXA ETÁRIA < 1 ANO - PARANÁ - 1998-2011

ANO	CASOS < 1 ano	ÓBITOS < 1 ano	TAXA DE LETALIDADE (%)
1998	46	14	30,4
1999	39	13	33,3
2000	38	9	23,7
2001	28	10	35,7
2002	20	5	25,0
2003	28	6	21,4
2004	21	9	42,9
2005	21	7	33,3
2006	24	8	33,3
2007	20	8	40,0
2008	18	7	38,9
2009	11	1	9,1
2010	8	2	25,0
2011	8	1	12,5
TOTAL	330	100	30,3

FONTE: O autor (2014)

#### 4.5 SOROTIPOS

Dos 1.339 casos de meningite pneumocócica analisados, identificaram-se os sorotipos em 619 amostras (46,2%). O sorotipo mais frequente durante todo o período avaliado foi o sorotipo 14 (16,8%), com variações de prevalência durante cada ano estudado (Tabela 8).

O sorotipo 14 foi o mais frequente a cada ano, com exceção de 1998, 1999 e 2010. O sorotipo 3 destaca-se nos anos 2002, 2004, 2010 e 2011. Os sorotipos 5, 6B e 19F também apresentam importância dentre os mais prevalentes (Gráfico 6).

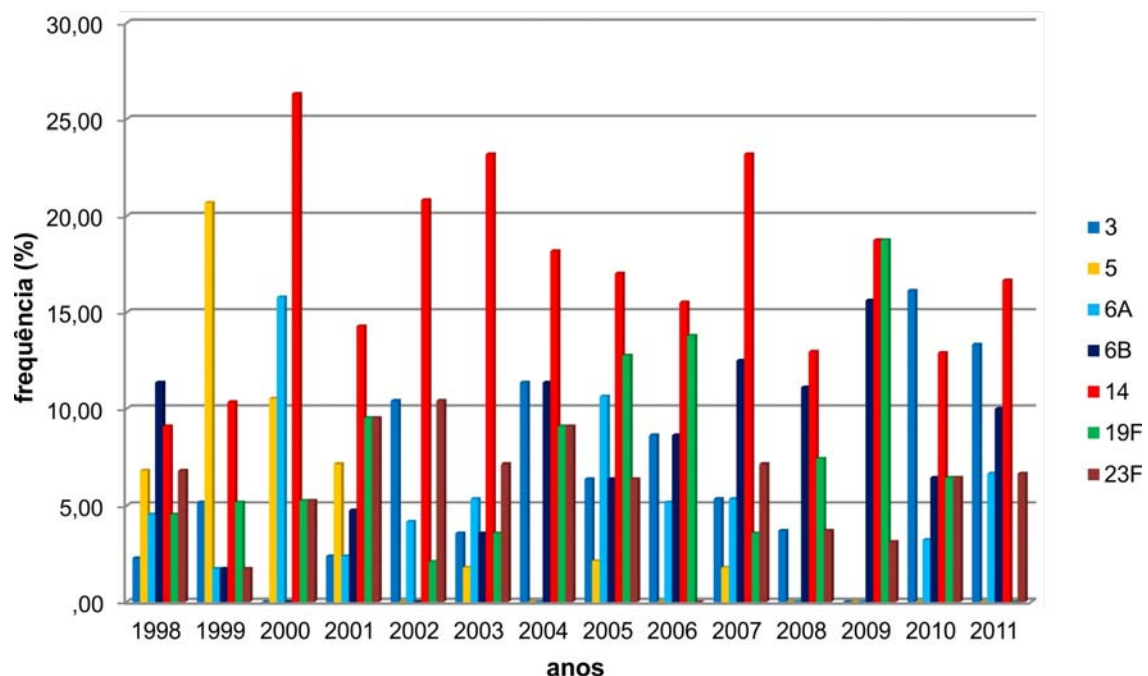


GRÁFICO 6 - SOROTIPOS DE PNEUMOCOCCO MAIS PREVALENTES NOS CASOS DE MENINGITE, POR ANO - PARANÁ - 1998-2011

FONTE: O autor (2014)

No período estudado, 57% dos casos de meningite com identificação do sorotipo foram causadas por sorotipos incluídos na vacina pneumocócica conjugada 10 valente. Analisando cada ano do período, o percentual de casos identificados variou de 71,9% em 2009 a 46,7% em 2011. Quanto à vacina pneumocócica conjugada 13 valente, disponível na rede privada, encontrou-se cobertura dos sorotipos incluídos na vacina de 69,1%, com variação de 77,3% em 2004 e de 62,5% em 2002 e 2003 (Tabela 8).

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS IDENTIFICADOS NOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA - PARANÁ - 1998-2011

ST	TOTAL		1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	13	2,1	2	4,5	4	6,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,8	1	2,3	0	0,0	2	3,4	1	1,8	2	3,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
3	39	6,3	1	2,3	3	5,2	0	0,0	1	2,4	5	10,4	2	3,6	5	11,4	3	6,4	5	8,6	3	5,4	2	3,7	0	0,0	5	16,1	4	13,3
4	18	2,9	0	0,0	2	3,4	0	0,0	0	0,0	3	6,3	1	1,8	1	2,3	2	4,3	1	1,7	2	3,6	1	1,9	1	3,1	2	6,5	2	6,7
5	23	3,7	3	6,8	12	20,7	2	10,5	3	7,1	0	0,0	1	1,8	0	0,0	1	2,1	0	0,0	1	1,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
6 A	26	4,2	2	4,5	1	1,7	3	15,8	1	2,4	2	4,2	3	5,4	0	0,0	5	10,6	3	5,2	3	5,4	0	0,0	0	0,0	1	3,2	2	6,7
6A/C	7	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	11,1	1	3,1	0	0,0	0	0,0
6B	46	7,4	5	11,4	1	1,7	0	0,0	2	4,8	0	0,0	2	3,6	5	11,4	3	6,4	5	8,6	7	12,5	6	11,1	5	15,6	2	6,5	3	10,0
7F	15	2,4	0	0,0	2	3,4	0	0,0	3	7,1	2	4,2	3	5,4	0	0,0	1	2,1	1	1,7	1	1,8	1	1,9	0	0,0	1	3,2	0	0,0
8	12	1,9	3	6,8	0	0,0	2	10,5	1	2,4	1	2,1	0	0,0	2	4,5	0	0,0	1	1,7	1	1,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,3
9N	7	1,1	2	4,5	1	1,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	5,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
9V	20	3,2	3	6,8	2	3,4	0	0,0	2	4,8	0	0,0	1	1,8	2	4,5	2	4,3	1	1,7	4	7,1	2	3,7	0	0,0	1	3,2	0	0,0
10 A	16	2,6	1	2,3	3	5,2	1	5,3	3	7,1	0	0,0	1	1,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,8	1	1,9	0	0,0	3	9,7	2	6,7
12F	22	3,6	0	0,0	2	3,4	0	0,0	2	4,8	1	2,1	0	0,0	0	0,0	3	6,4	6	10,3	0	0,0	6	11,1	0	0,0	1	3,2	1	3,3
14	104	16,8	4	9,1	6	10,3	5	26,3	6	14,3	10	20,8	13	23,2	8	18,2	8	17,0	9	15,5	13	23,2	7	13,0	6	18,8	4	12,9	5	16,7
15B	7	1,1	0	0,0	0	0,0	1	5,3	0	0,0	1	2,1	1	1,8	0	0,0	0	0,0	1	1,7	1	1,8	1	1,9	1	3,1	0	0,0	0	0,0
18B	7	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,4	3	6,3	2	3,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0
18C	33	5,3	2	4,5	4	6,9	0	0,0	4	9,5	2	4,2	2	3,6	4	9,1	2	4,3	3	5,2	0	0,0	3	5,6	4	12,5	1	3,2	2	6,7
19 A	10	1,6	1	2,3	2	3,4	15,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,8	4	7,4	0	0,0	1	3,2	0	0,0	
19F	45	7,3	2	4,5	3	5,2	1	5,3	4	9,5	1	2,1	2	3,6	4	9,1	6	12,8	8	13,8	2	3,6	4	7,4	6	18,8	2	6,5	0	0,0
22F	9	1,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,4	1	2,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,7	1	1,8	1	1,9	3	9,4	0	0,0	1	3,3
23B	15	2,4	2	4,5	0	0,0	0	0,0	1	2,4	1	2,1	5	8,9	0	0,0	1	2,1	2	3,4	0	0,0	1	1,9	0	0,0	0	0,0	2	6,7
23F	36	5,8	3	6,8	1	1,7	1	5,3	4	9,5	5	10,4	4	7,1	4	9,1	3	6,4	0	0,0	4	7,1	2	3,7	1	3,1	2	6,5	2	6,7
NT	10	1,6	1	2,3	0	0,0	1	5,3	2	4,8	3	6,3	2	3,6	0	0,0	1	2,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Outros	79	12,8	7	15,9	9	15,5	1	5,3	1	2,4	7	14,6	9	16,1	8	18,2	6	12,8	9	15,5	7	12,5	3	5,6	4	12,5	5	16,1	3	10,0
10 valente	353	57,0	24	54,5	37	63,8	9	47,4	28	66,7	23	47,9	30	53,6	29	65,9	28	59,6	30	51,7	35	62,5	28	51,9	23	71,9	15	48,4	14	46,7
13 valente	428	69,1	28	63,6	43	74,1	13	68,4	30	71,4	30	62,5	35	62,5	34	77,3	36	76,6	38	65,5	42	75,0	34	63,0	23	71,9	22	71,0	20	66,7
TOTAL	619	100,0	44	100,0	58	100,0	19	100,0	42	100,0	48	100,0	56	100,0	44	100,0	47	100,0	58	100,0	56	100,0	54	100,0	32	100,0	31	100,0	30	100,0

FONTE: O autor (2014)

NOTAS: ST - sorotipo

Vacina conjugada pneumocócica 10 valente: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.

Vacina conjugada pneumocócica 13 valente: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.

No gráfico 7 encontram-se as frequências dos sorotipos incluídos nas vacinas conjugadas 10 e 13 valente dentre os casos sorotipados ao longo dos anos. Analisando os anos de 2010 e 2011, que no gráfico sugerem maior diferença entre as coberturas, essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa ( $p = 0,07$  no ano de 2010 e  $p = 0,12$  no ano 2011).

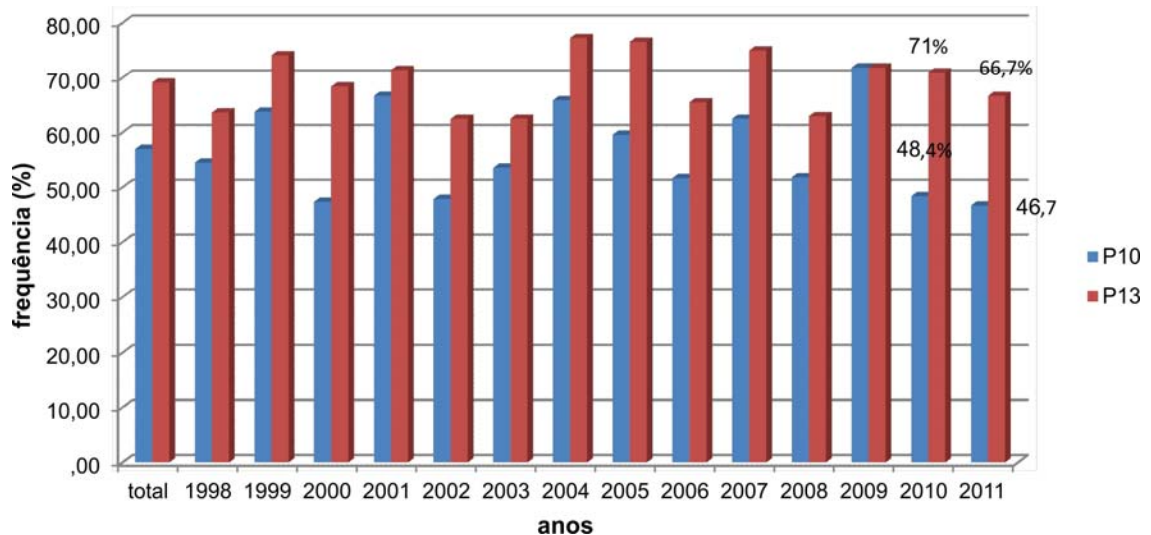


GRÁFICO 7 - FREQUÊNCIA DOS SOROTIPOS DE PNEUMOCOCCO INCLUÍDOS NAS VACINAS CONJUGADAS 10 E 13 VALENTE, IDENTIFICADOS NOS CASOS DE MENINGITE - PARANÁ - 1998-2011  
 FONTE: O autor (2014)  
 NOTA: teste qui-quadrado de Pearson

#### 4.5.1 Distribuição dos sorotipos por faixa etária

Na tabela 9, encontram-se listados os sorotipos em ordem decrescente de frequência geral, com distribuição de acordo com as faixas etárias estabelecidas pelo Projeto SIREVA. Entre menores de 15 anos, observou-se o sorotipo 14 como mais frequente, enquanto nos pacientes adultos, além do 14, os sorotipos 3 e 19F assumiram importância.

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS DE PNEUMOCOCO IDENTIFICADOS NOS CASOS DE MENINGITE SEGUNDO FAIXA ETÁRIA<sup>(1)</sup> - PARANÁ - 1998-2011

SOROTIPOS	< 12 meses		12-23 meses		24-59 meses		≥ 5-14 anos		15-59 anos		≥60 anos		Sem idade		TOTAL	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
14	50	33,1	16	31,4	11	26,8	10	8,6	13	6,1	3	6,7	1	50	104	16,8
6B	16	10,6	7	13,7	5	12,2	6	5,2	8	3,8	4	8,9	0	0	46	7,4
19F	9	6,0	3	5,9	4	9,8	10	8,6	13	6,1	6	13,3	0	0	45	7,3
3	2	1,3	0	0,0	2	4,9	5	4,3	23	10,8	7	15,6	0	0	39	6,3
23F	5	3,3	1	2,0	2	4,9	10	8,6	15	7,0	3	6,7	0	0	36	5,8
18C	9	6,0	1	2,0	3	7,3	9	7,8	7	3,3	4	8,9	0	0	33	5,3
6A	6	4,0	4	7,8	2	4,9	4	3,4	9	4,2	1	2,2	0	0	26	4,2
5	9	6,0	2	3,9	1	2,4	4	3,4	6	2,8	1	2,2	0	0	23	3,7
12F	3	2,0	0	0,0	0	0,0	4	3,4	14	6,6	1	2,2	0	0	22	3,6
9V	5	3,3	3	5,9	0	0,0	5	4,3	6	2,8	1	2,2	0	0	20	3,2
4	2	1,3	1	2,0	1	2,4	3	2,6	9	4,2	2	4,4	0	0	18	2,9
10A	2	1,3	3	5,9	0	0,0	4	3,4	6	2,8	1	2,2	0	0	16	2,6
7F	4	2,6	0	0,0	1	2,4	1	0,9	8	3,8	1	2,2	0	0	15	2,4
23B	0	0,0	2	3,9	1	2,4	5	4,3	6	2,8	1	2,2	0	0	15	2,4
1	5	3,3	1	2,0	1	2,4	1	0,9	4	1,9	1	2,2	0	0	13	2,1
8	3	2,0	1	2,0	1	2,4	0	0,0	6	2,8	1	2,2	0	0	12	1,9
19A	4	2,6	1	2,0	0	0,0	2	1,7	2	0,9	1	2,2	0	0	10	1,6
22F	0	0,0	2	3,9	1	2,4	1	0,9	4	1,9	1	2,2	0	0	9	1,5
6A/C	1	0,7	1	2,0	1	2,4	1	0,9	3	1,4	0	0,0	0	0	7	1,1
9N	2	1,3	0	0,0	0	0,0	1	0,9	4	1,9	0	0,0	0	0	7	1,1
15B	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	2,6	4	1,9	0	0,0	0	0	7	1,1
18B	1	0,7	0	0,0	1	2,4	4	3,4	1	0,5	0	0,0	0	0	7	1,1
Outros	13	8,6	2	3,9	3	7,3	23	19,8	42	19,7	5	11,1	1	50	89	14,4
TOTAL	151	100,0	51	100,0	41	100,0	116	100,0	213	100,0	45	100,0	2	100	619	100,0

FONTE: O autor (2014)

NOTA: (1) Estabelecidas pelo Projeto SIREVA.

#### 4.5.2 Taxa de letalidade

Para cada sorotipo, dentre os mais frequentes no período, foram calculadas a taxa de letalidade geral (óbitos/casos) e a taxa de letalidade para cada faixa etária (óbitos/casos do sorotipo na faixa etária).

Conforme demonstrado no gráfico 8, os sorotipos 1 e 19A apresentaram as maiores taxas de letalidade (53,8% e 50,0%, respectivamente). Os sorotipos 14, 6B, 19F, 3 e 5, mais prevalentes durante o período, apresentaram taxas de letalidade menores (26,0%, 23,9%, 20,0%, 35,9%, 34,8%, respectivamente).

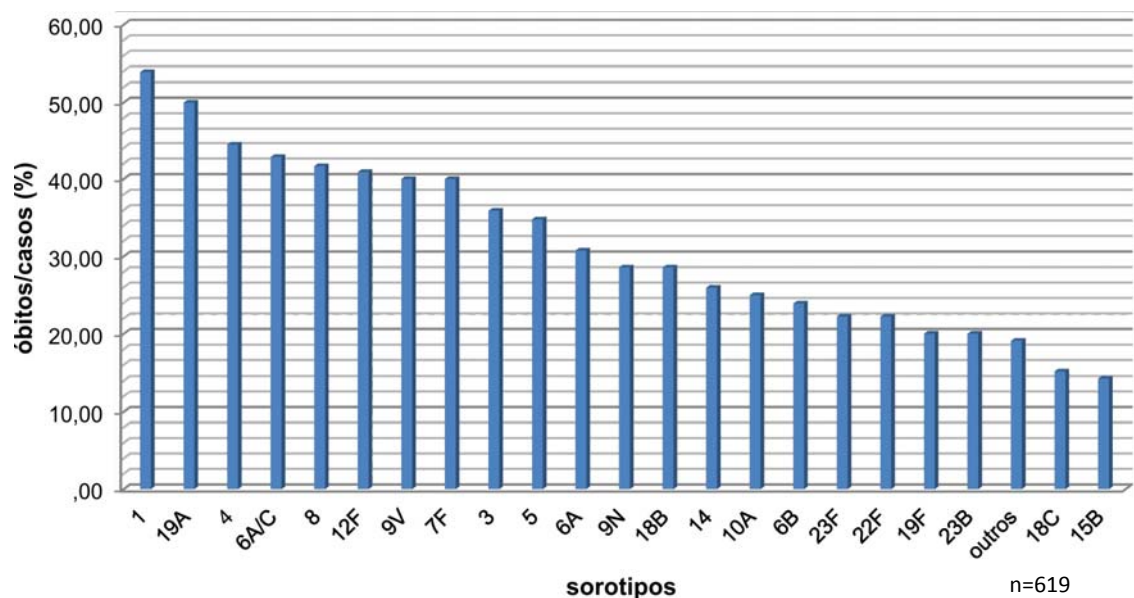


GRÁFICO 8 - TAXAS DE LETALIDADE DOS SOROTIPOS DE PNEUMOCOCO MAIS FREQUENTES IDENTIFICADOS NOS CASOS DE MENINGITE - PARANÁ - 1998-2011  
 FONTE: O autor (2014)

A análise das taxas de letalidade por faixa etária mostrou que, dentre os sorotipos mais prevalentes, as taxas mais elevadas encontram-se nos extremos de idade (menores de 2 anos e maiores de 60 anos) (Tabela 10).

TABELA 10 - TAXA DE LETALIDADE DOS SOROTIPOS DE PNEUMOCOCO MAIS FREQUENTES IDENTIFICADOS NOS CASOS DE MENINGITE, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA<sup>(1)</sup> - PARANÁ - 1998-2011

SOROTIPOS	TL (%)	< 12 meses			12-23 meses			24-59 meses			≥ 5-14 anos			15-59 anos			≥ 60 anos		
		óbitos	casos	TL (%)	óbitos	casos	TL (%)	óbitos	casos	TL (%)	óbito	Casos	TL (%)	óbitos	casos	TL (%)	Óbitos	casos	TL (%)
14	26,0	15	50	30,0	3	16	18,8	2	11	18,2	3	10	30,0	3	13	23,1	1	3	33,3
6B	23,9	5	16	31,3	1	7	14,3	1	5	20,0	1	6	16,7	1	8	12,5	2	4	50,0
19F	20,0	3	9	33,3	1	3	33,3	0	4	0,0	0	10	0,0	2	13	15,4	3	6	50,0
3	35,9	2	2	100,0	0	0	-	0	2	0,0	1	5	20,0	8	23	34,8	3	7	42,9
23F	22,2	2	5	40,0	1	1	100,0	0	2	0,0	2	10	20,0	1	15	6,7	2	3	66,7
18C	15,2	2	9	22,2	0	1	0,0	0	3	0,0	1	9	11,1	2	7	28,6	0	4	0,0
6A	30,8	5	6	83,3	0	4	0,0	1	2	50,0	0	4	0,0	2	9	22,2	0	1	0,0
5	34,8	1	9	11,1	1	2	50,0	0	1	0,0	2	4	50,0	3	6	50,0	1	1	100,0
12F	40,9	2	3	66,7	0	0	-	0	0	-	2	4	50,0	5	14	35,7	0	1	0,0
9V	40,0	3	5	60,0	0	3	0,0	0	0	-	0	5	0,0	4	6	66,7	1	1	100,0
4	44,4	1	2	50,0	0	1	0,0	0	1	0,0	1	3	33,3	5	9	55,6	1	2	50,0
10A	25,0	0	2	0,0	2	3	66,7	0	0	-	0	4	0,0	2	6	33,3	0	1	0,0
7F	40,0	1	4	25,0	0	0	-	0	1	0,0	0	1	0,0	4	8	50,0	1	1	100,0
23B	20,0	0	0	-	1	2	50,0	0	1	0,0	0	5	0,0	2	6	33,3	0	1	0,0
1	53,8	4	5	80,0	0	1	0,0	1	1	100,0	0	1	0,0	1	4	25,0	1	1	100,0
8	41,7	2	3	66,7	1	1	100,0	1	1	100,0	0	0	-	0	6	0,0	1	1	100,0
19A	50,0	1	4	25,0	1	1	100,0	0	0	-	1	2	50,0	1	2	50,0	1	1	100,0
22F	22,2	0	0	-	0	2	0,0	0	1	0,0	0	1	0,0	2	4	50,0	0	1	0,0
6A/C	42,9	1	1	100,0	1	1	100,0	0	1	0,0	0	1	0,0	1	3	33,3	0	0	-
9N	28,6	2	2	100,0	0	0	-	0	0	-	0	1	0,0	0	4	0,0	0	0	-
15B	14,3	0	0	-	0	0	-	0	0	-	0	3	0,0	1	4	25,0	0	0	-
18B	28,6	1	1	100,0	0	0	-	0	1	0,0	1	4	25,0	0	1	0,0	0	0	-
Outros	19,1	5	13	38,5	0	2	0,0	0	3	0,0	3	23	13,0	8	42	19,0	1	5	20,0
TOTAL	27,8	58	151	38,4	13	51	25,5	6	41	14,6	18	116	15,5	58	213	27,2	19	45	42,2

FONTE: O autor (2014)

NOTA: TL: taxa de letalidade.

(1) Estabelecidas pelo Projeto SIREVA.



## 4.6 PERFIL DE SENSIBILIDADE

A população do estudo foi avaliada quanto à sensibilidade à penicilina, às cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração (ceftriaxona e cefotaxima) e à vancomicina.

### 4.6.1 Perfil de sensibilidade dos casos de meningite pneumocócica

Na tabela 11 está apresentado o perfil de sensibilidade de acordo com as faixas etárias estabelecidas pelo SIREVA, sendo que dentre as 586 amostras submetidas aos testes de sensibilidade, 73,1% foram sensíveis à penicilina e 26,9% resistentes ( $p < 0,01$ ), e maior tendência a resistência ao antimicrobiano na faixa etária menor de 5 anos ( $p < 0,01$ ).

TABELA 11 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A PENICILINA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA<sup>(1)</sup> - PARANÁ - 1998-2011

FAIXA ETÁRIA	SENSÍVEL		RESISTENTE		TOTAL
	n	%	N	%	
< 12 meses	86	59,7	58	40,3	144
12-23 meses	29	61,7	18	38,3	47
24 - 59 meses	23	62,2	14	37,8	37
≥ 5 - 14 anos	88	80,0	22	20,0	110
15-59 anos	171	85,1	30	14,9	201
≥ 60 anos	27	65,9	14	34,1	41
TOTAL	424	73,1	156	26,9	580

FONTE: O autor (2014)

NOTAS: Sensível à penicilina se CIM  $\leq 0,06\mu\text{g/ml}$  ou teste difusão em disco da oxacilina  $\geq 20\text{mm}$ .

Dois casos sem dados sobre idade (1 resistente e 1 sensível).

$p < 0,01$  entre o total (sensível x resistente) (teste qui-quadrado de Pearson).

$p < 0,01$  entre  $< 5$  anos e  $\geq 5$  anos (teste qui -quadrado de Pearson).

(1) Estabelecidas pelo Projeto SIREVA.

A análise do perfil de sensibilidade à penicilina ao longo do período mostrou taxas semelhantes até 2002, quando a diminuição foi significativa ( $p = 0,04$ ). Nos anos 2003 a 2010 as taxas de resistência não apresentaram mudanças significativas ( $p > 0,05$ ). Em 2011 houve redução importante na sensibilidade, embora com número reduzido de casos analisados ( $p < 0,01$ ) (Tabela 12).

TABELA 12 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A PENICILINA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA POR ANO - PARANÁ - 1998-2011

ANO	SENSÍVEL		RESISTENTE		TOTAL
	n	%	N	%	
1998	40	93,0	3	7,0	43
1999	55	96,5	2	3,5	57
2000	17	94,4	1	5,6	18
2001	32	80,0	8	20,0	40
2002	36	75,0	12	25,0	48
2003	39	69,6	17	30,4	56
2004	26	61,9	16	38,1	42
2005	32	68,1	15	31,9	47
2006	44	75,9	14	24,1	58
2007	35	63,6	20	36,4	55
2008	35	66,0	18	34,0	53
2009	17	60,7	11	39,3	28
2010	17	65,4	9	34,6	26
2011	0	0,0	11	100,0	11
TOTAL	425	73,0	157	27,0	582

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Teste para diferença entre proporções

Em relação às cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração, do total de 214 amostras testadas, 76,1% foram sensíveis, 18,8% apresentaram resistência intermediária e 5,2% foram resistentes (Tabela 13). Os casos em crianças menores de 5 anos apresentaram taxas de resistência (intermediária e plena) maiores em comparação com paciente com idade maior ou igual a 5 anos ( $p = 0,03$ ).

TABELA 13 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A CEFOTAXIMA/CEFTRIAXONA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA<sup>(1)</sup> - PARANÁ - 1998-2011

FAIXA ETÁRIA	SENSÍVEL		INTERMEDIÁRIO		RESISTENTE		TOTAL
	n	%	n	%	N	%	
< 12 meses	44	62,9	21	30,0	5	7,1	70
12-23 meses	17	81,0	3	14,3	1	4,8	21
24 - 59 meses	17	85,0	1	5,0	2	10,0	20
≥ 5 - 14 anos	24	75,0	6	18,8	2	6,3	32
15-59 anos	45	86,5	6	11,5	1	1,9	52
≥ 60 anos	15	83,3	3	16,7	0	0,0	18
TOTAL	162	76,1	40	18,8	11	5,2	213

FONTE: O autor (2014)

NOTAS: Sensível se CIM  $\leq 0,05\mu\text{g/ml}$ , resistência intermediária se CIM =  $1\mu\text{g/ml}$ , resistência plena se CIM  $\geq 2,0\mu\text{g/ml}$ .

Dois casos sem dados de idade (sensíveis).

$p < 0,01$  entre sensível X intermediário + resistente (teste qui-quadrado de Pearson).

$p = 0,03$  entre  $> 5$  anos e  $< 5$  anos (teste qui-quadrado de Pearson).

(1) Estabelecidas pelo Projeto SIREVA.

A análise do perfil de sensibilidade a cefalosporinas com o decorrer dos anos mostrou taxas semelhantes até 2005, quando a diminuição foi significativa ( $p = 0,02$ ). De 2006 a 2011 as taxas de sensibilidade não apresentaram reduções significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabela 14).

TABELA 14 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A CEFOTAXIMA/CEFTRIAXONA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA POR ANO - PARANÁ - 1998-2011

ANO	SENSÍVEL		INTERMEDIÁRIO		RESISTENTE		TOTAL
	n	%	n	%	N	%	
1998	5	100,0	0	0,0	0	0,0	5
1999	2	100,0	0	0,0	0	0,0	2
2000	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1
2001	9	100,0	0	0,0	0	0,0	9
2002	12	80,0	3	20,0	0	0,0	15
2003	52	92,9	4	7,1	0	0,0	56
2004	15	78,9	4	21,1	0	0,0	19
2005	13	72,2	4	22,2	1	5,6	18
2006	8	47,1	6	35,3	3	17,6	17
2007	12	57,1	5	23,8	4	19,0	21
2008	14	70,0	6	30,0	0	0,0	20
2009	7	58,3	3	25,0	2	16,7	12
2010	7	77,8	1	11,1	1	11,1	9
2011	7	63,6	4	36,4	0	0,0	11
TOTAL	164	76,3	40	18,6	11	5,1	215

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Teste para diferença entre proporções.

Dentre as 455 amostras submetidas ao teste de sensibilidade à vancomicina, todas foram sensíveis ao antimicrobiano.

#### 4.6.2 Perfil de sensibilidade dos casos de meningite pneumocócica com identificação dos sorotipos

Parte da amostra total que apresentou identificação dos sorotipos (619 casos) foi testada quanto ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. Quanto à penicilina, foram encontradas importantes taxas de resistência para os sorotipos 14 (71,3%), 19A (60,0%) e 23F (66,7%) (Tabela 15).

Dentre os casos ocorridos na faixa etária menor de 5 anos, que apresentaram maiores taxas de resistência a penicilina, a análise não identificou diferenças importantes quanto aos sorotipos encontrados. Na faixa etária < 5 anos, os sorotipos mais encontrados, em ordem decrescente de frequência, foram 23F, 19A, 14, 6B e 9V. Para a faixa etária maior ou igual a 5 anos, os sorotipos 14, 23F, 23B, 6B e 19A apresentaram-se nessa ordem (Tabela 16).

TABELA 15 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A PENICILINA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO SOROTIPO - PARANÁ - 1998-2011

SOROTIPOS	SENSÍVEL		RESISTENTE		SEM DADOS	TOTAL
	n	%	n	%		
1	12	100,0	0	0,0	1	12
3	35	100,0	0	0,0	4	35
4	15	100,0	0	0,0	3	15
5	22	95,7	1	4,3	0	23
6 A	23	92,0	2	8,0	1	25
6A/C	6	85,7	1	14,3	0	7
6B	21	48,8	22	51,2	3	43
7F	14	100,0	0	0,0	1	14
8	10	100,0	0	0,0	2	10
9N	6	85,7	1	14,3	0	7
9V	14	77,8	4	22,2	2	18
10 A	13	100,0	0	0,0	3	13
12F	21	100,0	0	0,0	1	21
14	29	28,7	72	71,3	3	101
15B	7	100,0	0	0,0	0	7
18B	7	100,0	0	0,0	0	7
18C	31	100,0	0	0,0	2	31
19 A	4	40,0	6	60,0	0	10
19F	30	69,8	13	30,2	2	43
22F	8	100,0	0	0,0	1	8
23B	7	50,0	7	50,0	1	14
23F	12	33,3	24	66,7	0	36
NT	9	100,0	0	0,0	1	9
Outros	68	94,4	4	5,6	7	72
TOTAL	424	73,0	157	27,0	38	581

FONTE: O autor (2014)

TABELA 16 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A PENICILINA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO SOROTIPO NAS FAIXAS ETÁRIAS &lt; 5 ANOS E ≥ 5 ANOS - PARANÁ - 1998-2011

SOROTIPOS	TOTAL < 5 ANOS					TOTAL ≥ 5 ANOS				
	S		R		TOTAL	S		R		TOTAL
	n	%	n	%		n	%	N	%	
1	7	100,0	0	0,0	7	5	100,0	0	0,0	5
3	4	100,0	0	0,0	4	31	100,0	0	0,0	31
4	2	100,0	0	0,0	2	13	100,0	0	0,0	13
5	12	100,0	0	0,0	12	10	90,9	1	9,1	11
6 A	11	91,7	1	8,3	12	12	92,3	1	7,7	13
6A/C	2	66,7	1	33,3	3	4	100,0	0	0,0	4
6B	13	50,0	13	50,0	26	8	47,1	9	52,9	17
7F	4	100,0	0	0,0	4	10	100,0	0	0,0	10
8	4	100,0	0	0,0	4	6	100,0	0	0,0	6
9N	2	100,0	0	0,0	2	4	80,0	1	20,0	5
9V	3	50,0	3	50,0	6	11	91,7	1	8,3	12
10 A	4	100,0	0	0,0	4	9	100,0	0	0,0	9
12F	3	100,0	0	0,0	3	18	100,0	0	0,0	18
14	22	29,3	53	70,7	75	7	28,0	18	72,0	25
15B	0	-	0	-	0	7	100,0	0	0,0	7
18B	2	100,0	0	0,0	2	5	100,0	0	0,0	5
18C	12	100,0	0	0,0	12	19	100,0	0	0,0	19
19 A	1	20,0	4	80,0	5	3	60,0	2	40,0	5
19F	10	66,7	5	33,3	15	20	71,4	8	28,6	28
22F	3	100,0	0	0,0	3	5	100,0	0	0,0	5
23B	2	66,7	1	33,3	3	5	45,5	6	54,5	11
23F	1	12,5	7	87,5	8	11	39,3	17	60,7	28
NT	3	100,0	0	0,0	3	6	100,0	0	0,0	6
Outros	11	84,6	2	15,4	13	56	96,6	2	3,4	58
TOTAL	138	60,5	90	39,5	228	285	81,2	66	18,8	351

FONTE: O AUTOR (2014)

NOTA: Trinta e oito casos sorotipados sem dados sobre perfil de sensibilidade/dois casos sem dados sobre idade.

Quanto ao perfil de sensibilidade a ceftriaxona/cefotaxima, embora com número importante de casos com dados incompletos, encontraram-se altas taxas de sensibilidade para a maioria dos sorotipos, com exceção dos sorotipos 14 e 19F (sensibilidade de 50,6% e 66,7%, respectivamente) (Tabela 17).

TABELA 17 - PERFIL DE SENSIBILIDADE A CEFTRIAXONA/CEFOTAXIMA DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA, SEGUNDO SOROTIPO - PARANÁ - 1998-2011

SOROTIPOS	SENSÍVEL		INTERMEDIÁRIO		RESISTENTE		SEM DADOS	TOTAL
	n	%	n	%	N	%		
1	1	100,0	-	-	-	-	12	13
3	5	100,0	-	-	-	-	34	39
4	1	100,0	-	-	-	-	17	18
5	3	100,0	-	-	-	-	20	23
6 A	8	100,0	-	-	-	-	18	26
6A/C	2	100,0	-	-	-	-	5	7
6B	22	81,5	5	18,5	-	-	19	46
7F	3	100,0	-	-	-	-	12	15
8	-	-	-	-	-	-	12	12
9N	2	100,0	-	-	-	-	5	7
9V	6	100,0	-	-	-	-	14	20
10 A	1	100,0	-	-	-	-	15	16
12F	-	-	-	-	-	-	22	22
14	39	50,6	28	36,4	10	13,0	27	104
15B	1	100,0	-	-	-	-	6	7
18B	2	100,0	-	-	-	-	5	7
18C	2	100,0	-	-	-	-	31	33
19 A	6	100,0	-	-	-	-	4	10
19F	12	66,7	5	27,8	1	5,6	27	45
22F	-	-	-	-	-	-	9	9
23B	8	100,0	-	-	-	-	7	15
23F	26	92,9	2	7,1	-	-	8	36
NT	2	100,0	-	-	-	-	8	10
Outros	12	100,0	-	-	-	-	67	79
TOTAL	164	76,3	40	18,6	11	5,1	404	619

FONTE: O autor (2014)

Todas as amostras sorotipadas testadas para sensibilidade à vancomicina (455 amostras) mostraram-se sensíveis ao antimicrobiano.

#### 4.7 AVALIAÇÃO DOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-INTRODUÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE

O período de estudo foi dividido entre os anos de 2008 a 2009 (pré-vacina) e de 2010 a 2011 (pós-vacina), para análise de dados em relação aos efeitos da introdução da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no calendário vacinal de crianças até 2 anos.

#### 4.7.1 Distribuição geral dos casos por faixa etária

Analisando a frequência dos casos entre os períodos, percebe-se redução na frequência dos casos principalmente na faixa etária menor de 1 ano no período pós-vacina (Tabela 18).

TABELA 18 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA - PARANÁ - 2008-2011

FAIXA ETÁRIA (anos)	PRÉ-VACINA (2008-2009)		PÓS-VACINA (2010-2011)	
	n	%	N	%
< 1	29	22,0	16	11,9
1-4	23	17,4	20	14,9
5-9	10	7,6	15	11,2
10-14	8	6,1	9	6,7
15-19	8	6,1	5	3,7
20-39	18	13,6	28	20,9
40-59	25	18,9	22	16,4
> 60	11	8,3	19	14,2
TOTAL	132	100,0	134	100,0

FONTE: O autor (2014)

#### 4.7.2 Análise dos indicadores com a população de todas as faixas etárias

O gráfico 9 demonstra os indicadores em comparação aos períodos pré e pós-vacina. O coeficiente padronizado de incidência apresentou aumento de 0,62 casos/100.000 habitantes para 0,64 casos/100.000 habitantes ( $p < 0,01$ ). O coeficiente padronizado de mortalidade, ao contrário, apresentou redução de 0,16 casos/100.000 habitantes para 0,10 casos/ 100.000 habitantes ao final de 2011 ( $p < 0,01$ ). A taxa de letalidade padronizada de 21,5% reduziu para 17,2% no período pós-vacina ( $p = 0,63$ ) (Gráfico 10).

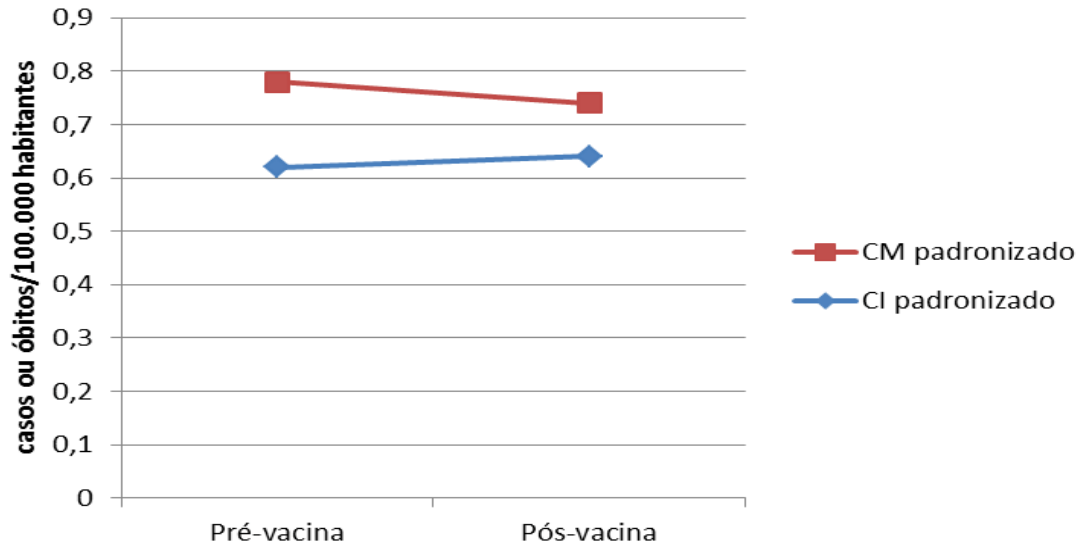


GRÁFICO 9 - COEFICIENTES PADRONIZADOS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANÁ - 2008-2011

FONTE: O autor (2014)

NOTAS: CI- coeficiente de incidência; CM- coeficiente de mortalidade.  
 $p < 0,01$  para CI e CM (teste qui-quadrado de Pearson).

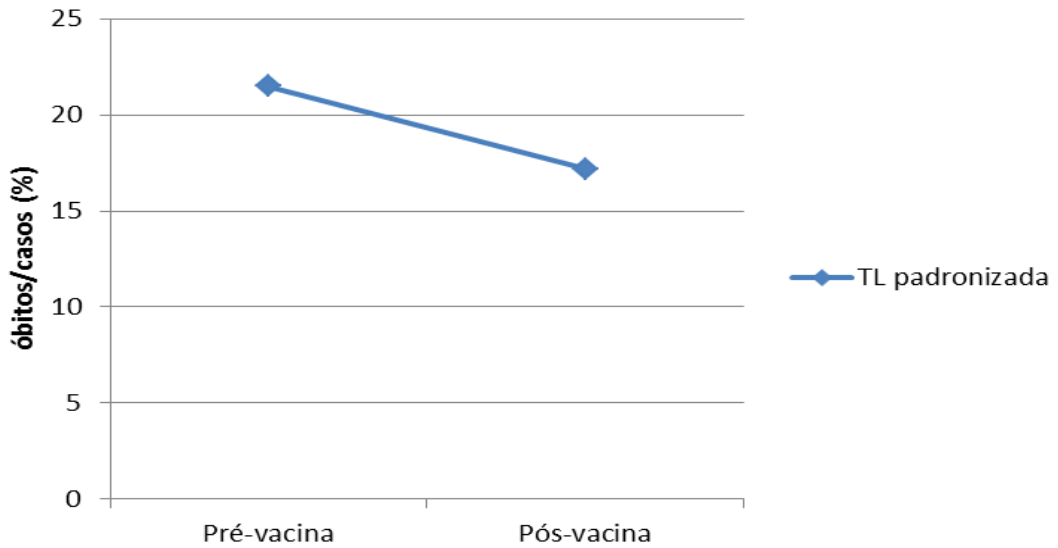


GRÁFICO 10 - TAXA DE LETALIDADE PADRONIZADA PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANÁ - 2008-2011

FONTE: O autor (2014)

NOTAS: TL-taxa de letalidade.  
 $p = 0,63$  (teste qui-quadrado de Pearson).

#### 4.7.3 Análise dos indicadores na faixa etária menores de 2 anos

Avaliou-se o perfil dos indicadores entre os períodos pré e pós-vacina na faixa etária até 2 anos, contemplada pela disponibilidade da vacina no calendário básico. Os coeficientes médios de incidência e mortalidade apresentaram reduções significativas (Gráfico 11). O coeficiente médio padronizado de incidência para menores de 2 anos reduziu-se de 4,88 casos/100.000 habitantes para 2,49 casos/100.000 habitantes ( $p < 0,01$ ), enquanto o coeficiente médio padronizado de mortalidade reduziu-se de 1,28 óbitos/100.000 habitantes para 0,47 óbitos/100.000 habitantes ( $p < 0,01$ ).

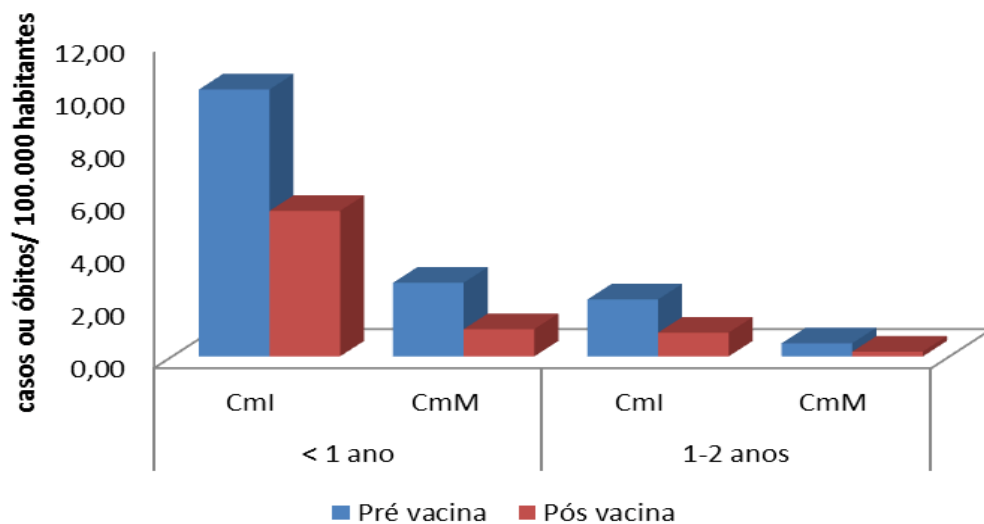


GRÁFICO 11 - COEFICIENTES MÉDIOS PADRONIZADOS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA NAS FAIXAS ETÁRIAS < 1 ANO E 1-2 ANOS - PARANÁ - 2008-2011

FONTE: O autor (2014)

NOTAS: Cml-coeficiente médio de incidência; CmM-: coeficiente médio de mortalidade.  
 $p < 0,01$  entre os períodos (teste qui-quadrado de Pearson).

As taxas de letalidade apresentaram redução entre os períodos pré e pós-vacina para os menores de 2 anos, de 23,0, 9% para 17,4,0% ( $p = 0,82$ ; de 27,6% para 18,8% em menores de 1 ano, e de 23,1% para 20,0% na faixa etária de 1-2 anos (Gráfico 12).



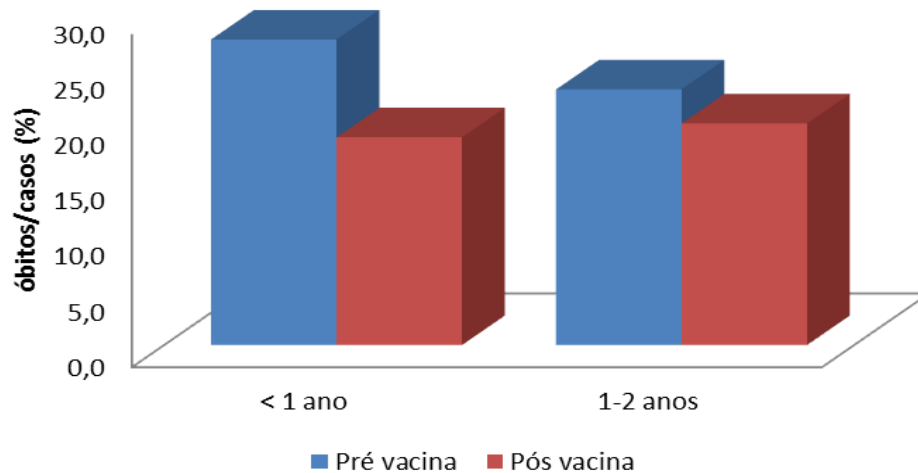


GRÁFICO 12 - TAXAS DE LETALIDADE PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANÁ - 2008-2011

FONTES: O autor (2014)

NOTAS:  $p = 0,75$  para <1 ano (teste qui-quadrado de Pearson).

$p = 0,30$  para 1-2 anos (teste de Fisher).

#### 4.7.4 Distribuição dos sorotipos na população do estudo

No período pré-vacina, 65,1% (86/132) dos casos foram sorotipados. Destes, 59,3% foram de casos cujo sorotipo do pneumococo estava incluído na vacina conjugada 10 valente. No período pós-vacina, 45,5% (61/134) dos casos foram sorotipados, dentre os quais 47,5% foram causados por sorotipos incluídos na vacina. No entanto, com a proteção cruzada entre os sorotipos 6A e 6B, a cobertura da vacina 10 valente seria de 59,3% no período pré-vacina e de 52,5% no período pós-vacina.

Em relação aos sorotipos incluídos na vacina 13 valente, no período pré-vacina 66,3% dos casos apresentavam tais sorotipos, enquanto a cobertura no período pós-vacina foi de 68,9% (Tabela 19).

A comparação entre as coberturas das vacinas conjugadas 10 e 13 valente apresentou diferença significativa apenas no período pós-vacina ( $p = 0,02$ ), embora sem diferença se a proteção fosse ampliada para o sorotipo 6A.

TABELA 19 - DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS INCLUÍDOS NAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS CONJUGADAS 10 E 13 VALENTE DENTRE OS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA – PARANÁ, 2008-2011

SOROTIPOS	PRÉ-VACINA (2208-2009)		PÓS-VACINA (2010-2011)	
	N	%	n	%
1	2	2,3	0	0,0
4	2	2,3	4	6,6
5	0	0,0	0	0,0
6B	11	12,8	5	8,2
7F	1	1,2	1	1,6
9V	2	2,3	1	1,6
14	13	15,1	9	14,8
18C	7	8,1	3	4,9
19F	10	11,6	2	3,3
23F	3	3,5	4	6,6
3	2	2,3	9	14,8
6 A	0	0,0	3	4,9
19 A	4	4,7	1	1,6
Sorotipos vacina 10 <sup>(1)</sup>	51	59,3	29	47,5
Sorotipos vacina 13 <sup>(2)</sup>	57	66,3	42	68,9
TOTAL	86	100,0	61	100

FONTE: O autor (2014)

NOTAS: Pré-vacina:  $p = 0,34$  (semelhante com proteção cruzada 6A)

Pós-vacina:  $p = 0,02$  e  $p = 0,6$  (proteção cruzada 6A).

(1) Vacina conjugada pneumocócica 10 valente: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.

(2) Vacina conjugada pneumocócica 13 valente: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.

Quando realizada análise dos sorotipos mais frequentes entre os períodos, na população geral, percebe-se aumento da incidência dos casos com sorotipo 3, 10A e 4 no período pós-vacina (Gráfico 13), sendo que os dois primeiros sorotipos não estão incluídos na vacina conjugada 10 valente. O gráfico 14 apresenta a frequência apenas dos sorotipos incluídos na vacina conjugada 10 valente.

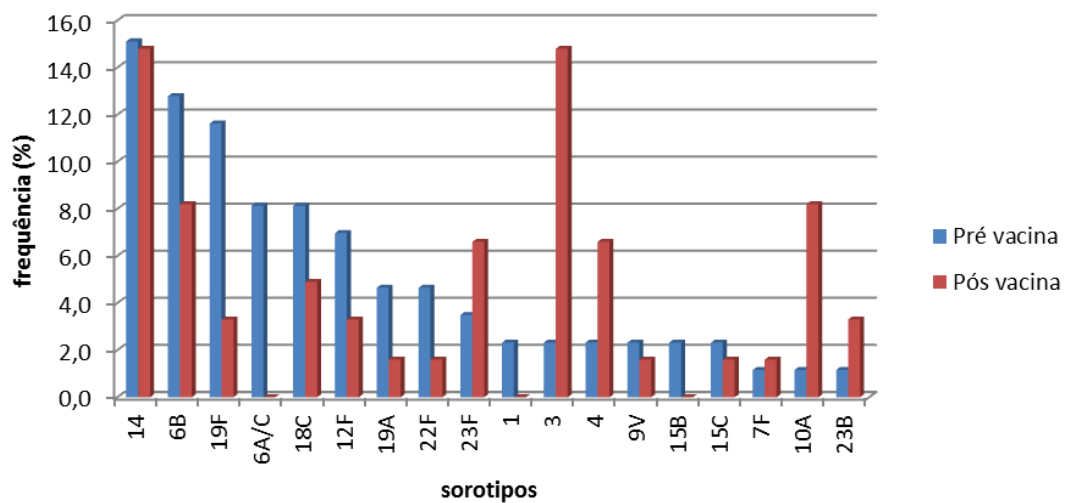


GRÁFICO 13 - SOROTIPOS MAIS FREQUENTES NOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANÁ - 2008-2011

FONTE: O autor (2014)

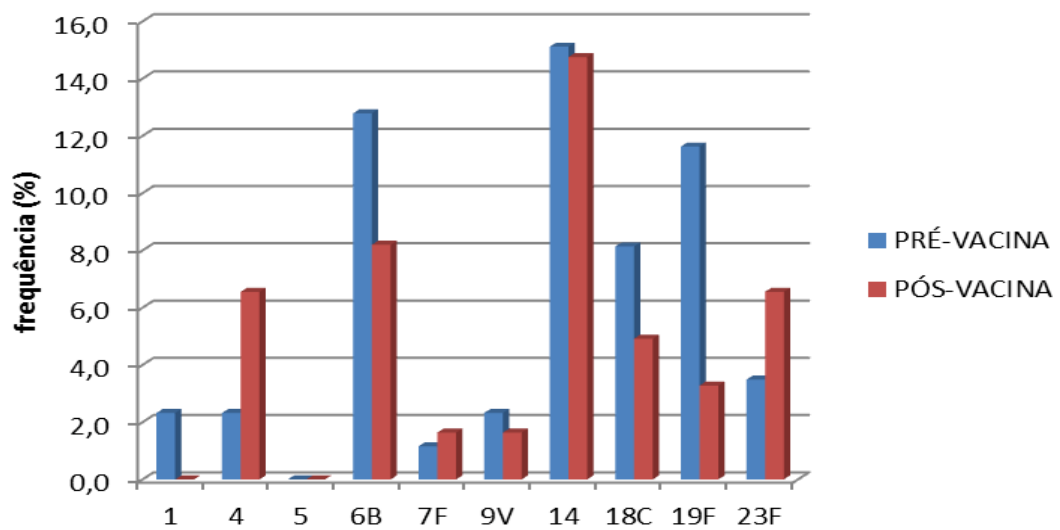


GRÁFICO 14 - FREQUÊNCIA DOS SOROTIPOS INCLUÍDOS NA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE NOS CASOS DE MENINGITE ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA - PARANÁ - 2008-2011  
 FONTE: O autor (2014)

#### 4.7.5 Distribuição dos sorotipos na faixa etária < 2 anos

A análise dos casos sorotipados apenas nas faixas etárias menor de 12 meses e 12-23 meses (contempladas pela vacina distribuída pelo Programa Nacional de imunizações) demonstra que para crianças menores de 2 anos o percentual de casos sorotipados causados por sorotipos incluídos na vacina conjugada 10 valente reduziu-se de 72,4% para 46,7% entre os períodos pré e pós-vacina ( $p = 0,09$ ) (Tabela 20). A comparação entre os períodos pré e pós-vacina não mostrou diferença significativa das coberturas vacinais, mesmo com a ampliação da proteção cruzada do sorotipo 6A ( $p = 0,14$  para < 24 meses,  $p = 0,51$  para < 12 meses e  $p = 0,33$  para 12-23 meses).

TABELA 20 - DISTRIBUIÇÃO DOS SOROTIPOS INCLUÍDOS NAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS CONJUGADAS 10 E 13 VALENTE NOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA, EM < 2 ANOS - PARANÁ - 2008-2011

SOROTIPOS	< 12 MESES				12-23 MESES				TOTAL < 24 MESES			
	Pré-vacina		Pós-vacina		Pré-vacina		Pós-vacina		Pré-vacina		Pós-vacina	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
1	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	3,4	0	0,0
4	0	0,0	2	20,0	1	10,0	0	0,0	1	3,4	2	13,3
5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
6B	4	21,1	2	20,0	3	30,0	0	0,0	7	24,1	2	13,3
7F	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
9V	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4	0	0,0
14	5	26,3	1	10,0	2	20,0	0	0,0	7	24,1	1	6,7
18C	3	15,8	1	10,0	0	0,0	0	0,0	3	10,3	1	6,7
19F	1	5,3	0	0,0	0	0,0	1	20,0	1	3,4	1	6,7
23F	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
3	0	0,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	6,7
6A	1	5,3	0	0,0	1	10,0	1	20,0	2	6,9	1	6,7
19A	1	5,3	1	10,0	0	0,0	0	0,0	1	3,4	1	6,7
Sorotipos vacina 10 <sup>(1)</sup>	14	73,7	6	60,0	7	70,0	1	20,0	21	72,4	7	46,7
Sorotipos vacina 13 <sup>(2)</sup>	16	84,2	8	80,0	8	80,0	2	40,0	24	82,8	10	66,7
TOTAL	19	100,0	10	100,0	10	100,0	5	100,0	29	100,0	15	100,0

FONTE: O autor (2014)

NOTAS: Teste qui-quadrado de Person

(1) Vacina conjugada pneumocócica 10 valente: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.

(2) Vacina conjugada pneumocócica 13 valente: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.

## 5 DISCUSSÃO

O panorama dos casos de meningite no Brasil de 2001 a 2011, segundo dados do DATASUS, identificou 282.593 casos, com 100.559 casos de meningite bacteriana e, dentre estas, 13.469 casos de meningite pneumocócica. No Estado do Paraná foram notificados, no mesmo período, 27.803 casos de meningite, com 7.468 casos de meningites causadas por bactérias (26,9% do total); o *Streptococcus pneumoniae* foi identificado como agente etiológico em 935 casos, representando 3,4% do total dos casos de meningite no Estado e 12,5% dos casos de meningite causada por bactérias. Após introdução da vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae*, o *Streptococcus pneumoniae* é considerado como a segunda causa de meningites bacterianas no Brasil, após as meningites meningocócicas (ALVARES *et al.*, 2011).

A amostra total da presente pesquisa constituiu-se de 1.339 casos, incluindo casos notificados nos anos de 1998 a 2011. Embora o número de casos seja expressivo, deve-se levar em consideração que, mesmo as meningites sendo doenças de notificação obrigatória, esse número total pode não representar o verdadeiro cenário das meningites por pneumococo no Estado do Paraná, por se ter utilizado os bancos de dados disponíveis. Muitos casos de meningite podem ocorrer sem o devido diagnóstico, levando à subnotificação. Dentre os casos de meningite diagnosticados, muitos podem não apresentar a identificação do pneumococo como agente etiológico. Os dados disponíveis na Secretaria de Estado da Saúde do Paraná apontam 10680 casos de meningites bacterianas no período, sendo 5761 (53,9%) destas por bactérias não identificadas. Fatores como a dificuldade na viabilidade do micro-organismo no material coletado, a não realização sistemática de exames que auxiliam o diagnóstico (culturas de sangue e líquido, teste de aglutinação em látex, PCR), e a sensibilidade dos testes propostos podem prejudicar o preciso diagnóstico das meningites pneumocócicas.

Os testes atualmente propostos para identificação do pneumococo como agente etiológico apresentam sensibilidade de até 50% nas hemoculturas, 84% nas culturas de líquido, 92% a 100% com a PCR (incluída recentemente para diagnóstico no Estado do Paraná) (WERNO; MURDOCH, 2008), 70% a 90% com a

contraimuno eletroforese (SÁFADI; FARHAT, 2008) e 89,7% com os testes de aglutinação por látex (FONTANALS; CEBOLLERO; IMMACULADA, 2011).

A identificação do agente por cultura é mais sensível nos casos de meningite e pode ocorrer de forma mais efetiva por protocolos de identificação de casos de meningite estabelecidos no Estado do Paraná. No entanto, em nove casos do estudo a confirmação do *Streptococcus pneumoniae* só pode ser estabelecida por exames de sangue (PCR e hemocultura) e, mesmo sendo um número pequeno dentro do total de casos, torna-se importante pela identificação de doença causada por este agente, associado a elevadas taxas de morbi-mortalidade. Esse fato corrobora com a orientação de coleta sistemática de hemocultura nos casos de suspeita de meningite, em que a probabilidade de bacteremia é maior e a positividade de hemoculturas pode chegar a 50%, valor semelhante ao encontrado na amostra estudada, de 48,8%. Dados semelhantes foram encontrados em casos de meningite bacteriana em adolescentes e adultos na África, com positividade de 40% nas amostras de hemocultura (WALL *et al.*, 2013). Por outro lado, Inostroza *et al.* (2007) em estudo de doença pneumocócica invasiva no Chile, em que incluíram casos de infecção em diversos sítios, encontraram taxas de positividade para o pneumococo de 1,14% nas hemoculturas e 1,1% para outros líquidos estéreis.

A análise dos casos de meningite pneumocócica permite apenas uma pequena amostra dos casos de doença invasiva por esse agente. Segundo dados do *Active Bacterial Core Surveillance Report Emerging Infections Program Network*, que envolve um sistema de vigilância em oito estados americanos, as taxas de meningite pneumocócica dentre o total de casos de doença invasiva identificados, durante o período do estudo, variou de 4,1% a 6,9%. No Brasil, dados do SIREVA apontam valores maiores (acima de 50%), provavelmente por se apresentar como sistema de vigilância passivo de casos com agente etiológico já identificado (DI FABIO *et al.*, 2001). Barroso *et al.* (2012) identificaram a meningite como manifestação rara da doença pneumocócica. O'Brien *et al.* (2009) demonstraram taxa de 4,3% de meningites dentre a amostra de doença pneumocócica invasiva, enquanto Nascimento-Carvalho *et al.* (2003), analisando casos de Salvador, identificaram taxas de 7%.

Embora existam recomendações para coleta de hemoculturas e culturas de líquidos estéreis em casos de sepse, bacteremia, pneumonia, doenças osteoarticulares, especialmente em pacientes hospitalizados, isso pode não corresponder à realidade

de muitos serviços de saúde, visto que, do total de doenças invasivas, as meningites parecem apresentar melhor identificação do agente.

O presente estudo identificou de modo significativo o sexo masculino com maior prevalência de casos (61,9%) de meningite pneumocócica, o que corrobora com os dados encontrados na literatura, que sugerem maior risco para doença pneumocócica invasiva neste grupo, com prevalência variando de 54,31% a 65,5% (VIEIRA *et al.*, 2007; MENEZES *et al.*, 2011; ALVARES *et al.*, 2011; ANDRADE *et al.*, 2012).

Os casos de meningite ocorreram em todos os meses do ano, no entanto, com concentração maior nos meses de outono-inverno, que corresponde ao período mais frio no estado do Paraná. Os casos de doença pneumocócica invasiva são mais comuns no inverno, e o aumento do número de casos acompanha a maior prevalência das doenças respiratórias neste período (GREENWOOD, 1999; BAUTISTA-MÁRQUEZ *et al.*, 2013). Outros estudos também observaram um pico de meningite pneumocócica nesta estação do ano (ROSSI *et al.*, 2009; LUCAREVSCHI; ESCOBAR; GRISI, 2012).

Na amostra estudada, os casos ocorreram em todas as regionais de saúde, com maiores coeficientes de incidência em três regionais: a 2.<sup>a</sup> regional de saúde (Curitiba), que é mais populosa e inclui a capital do Estado; a 4.<sup>a</sup> regional de saúde (Irati) e a 13.<sup>a</sup> regional de saúde (Cianorte). Diversas razões poderiam explicar essas variações dentre as regiões geográficas, que incluem condições socioeconômicas da população (HARBOE *et al.*, 2010; BAS *et al.*, 2011; BARROSO *et al.*, 2012), acesso a atendimento de saúde, características climáticas específicas de cada regional, dificuldades na vigilância e identificação dos casos, viabilidade do agente etiológico até o recebimento no LACEN, além de contratempos no envio de amostras. No entanto, tais variáveis não foram objeto do presente estudo.

Os casos de meningite pneumocócica concentraram-se na faixa etária pediátrica, principalmente em menores de 1 ano (24,6%). Dentre os estudos que envolveram todas as faixas etárias, Alvares *et al.* (2011), analisando meningite pneumocócica em Uberlândia, encontraram 45,8% de casos em menores de 2 anos, semelhante aos 46% relatados por Brandileone *et al.* (2003) e superiores aos 33,3% de casos de doença pneumocócica invasiva também em menores de 2 anos publicados por Mantese *et al.* (2003).

Atenção deve ser dada aos menores de 6 meses, que acumulam o maior número de casos entre os menores de 1 ano (52,7%), principalmente aos menores de 3 meses (25,8% dos casos em menores de 1 ano). Berezin *et al.* (2002), ao analisarem 55 episódios de meningite pneumocócica em São Paulo em crianças de 1 mês a 15 anos, registraram 72,4% de casos em menores de 1 ano e 25,9% em menores de 3 meses. Esses últimos dados sugerem que o início do esquema vacinal com as vacinas conjugadas a partir de 2 meses poderia apresentar melhor efetividade por proporcionar o término das três primeiras doses já aos 6 meses.

Embora com prevalência aumentada em menores de 1 ano, vale ressaltar a identificação de casos em todas as faixas etárias, principalmente em adultos jovens (22,9% dos casos) e acima de 40 anos (23,3% dos casos), com total de 38,3% de casos entre 15 e 59 anos. Dados do DATASUS indicam que 39,3% dos casos de meningite pneumocócica ocorridos de 2001 a 2011 no Estado do Paraná e 42,6% dos casos no Brasil foram entre adultos de 18 a 59 anos. Vieira *et al.* (2007), analisando casos de meningite pneumocócica no Distrito Federal, constataram taxas menores, de 14,65% de ocorrências na faixa etária de 18 a 50 anos.

Os coeficientes médios de incidência e mortalidade apresentaram maiores índices nos extremos de idade, embora com resultados significativamente maiores na faixa etária menor de 1 ano, de 12,78 casos/100.000 e 3,87 óbitos/100.000, respectivamente. A literatura mostra que indivíduos, principalmente, menores de 2 anos e acima 65 anos, apresentam maior risco de desenvolvimento de doença pneumocócica invasiva (BRICKS; BEREZIN, 2006; NOVAES; SARTORI; SOÁREZ, 2011; PILISHVILI; NOGGLE; MOORE, 2012). Smith *et al.* (1998), analisando dados de doença pneumocócica invasiva na Inglaterra, identificaram maior risco na população com idade menor de 1 ano (33,2 casos/100.000 habitantes). Inostroza *et al.* (2001) relataram maiores coeficientes de incidência de doença pneumocócica invasiva no Chile em menores de 2 anos (348 casos/100.000 habitantes) e maiores de 65 anos (234 casos/100.000). Maiores coeficientes de incidência e mortalidade, além das elevadas taxas de letalidade, justificam as estratégias de proteção de idosos por meio de vacinação. Atualmente o Brasil dispõe da vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente no Programa Nacional de Imunizações, indicada para indivíduos acima de 60 anos que vivem institucionalizados (BRASIL, 2001). Recentemente foi licenciada também a vacina pneumocócica conjugada 13 valente



para pessoas acima de 50 anos, indicada para prevenção de doença pneumocócica nessa faixa etária (BRASIL, 2013).

Os coeficientes de incidência e mortalidade sofreram reduções significativas (1,00 para 0,64 casos/100.000 habitantes e de 0,26 para 0,13 mortes/100.000 habitantes, respectivamente) durante o período estudado. Tais reduções podem ter ocorrido pela melhora dos serviços de saúde, aprimoramento do diagnóstico e instituição de tratamento efetivo e rápido para os casos de meningite pneumocócica. Segundo Bruce *et al.* (2008) por meio de rede de vigilância nos países do Ártico e territórios, de 1999 a 2005, houve aumento das taxas de incidência em países sem vacina de 11,6 para 21 casos/100.000 habitantes. Menezes *et al.* (2011), analisando casos de meningite pneumocócica de 2000 a 2007, em Salvador, identificaram redução de incidência de 26% no período, principalmente na média de incidência em menores de 5 anos. Hsu *et al.* (2010), avaliando doenças pneumocócicas invasivas em Massachusetts de 2001 a 2007, não encontraram mudanças significativas nos coeficientes de incidência.

O tratamento efetivo muitas vezes não impede a progressão da doença pneumocócica, caracterizada por altas taxas de letalidade, próximas à taxa de 27,6% encontrada na presente pesquisa. Taxas de 25% (ALVARES *et al.*, 2011), 28,6% (MENEZES *et al.*, 2011) e até 67% (ANDRADE *et al.*, 2012) para meningite pneumocócica foram descritas. Landhani *et al.* (2013) associaram maior letalidade aos casos de meningite dentre as doenças pneumocócicas.

As maiores taxas de letalidade deste estudo concentraram-se nas faixas etárias de menores de 1 ano (30,3%) e maiores de 40 anos (42% entre 40-59 anos e 39,4% acima de 60 anos). Berezin *et al.* (2002), avaliando 55 episódios de meningite pneumocócica em São Paulo em crianças de 1 mês a 15 anos, encontraram taxas de letalidade de 20%, principalmente entre menores de 6 meses. Bas *et al.* (2011), analisando casos de meningite pneumocócica no período neonatal, observaram um pior prognóstico nesses pacientes e verificaram taxas de letalidade de 50%. Barroso *et al.* (2012) também encontraram taxas elevadas de letalidade em casos de meningite no Rio de Janeiro (36%), principalmente em crianças pequenas e idosos. Menezes *et al.* (2011) sugerem que as altas taxas de letalidade estariam associadas a propriedades virulentas intrínsecas e características do hospedeiro (como presença de comorbidades e aspectos imunológicos relacionados a idade).

Dos 46,2% dos casos que puderam ser sorotipados, os sorotipos mais comumente encontrados foram 14, 3, 5, 6B, 19F, 6A, e 23F, semelhantes aos dados da literatura (VIEIRA *et al.*, 2007; ALVARES *et al.*, 2011; ANDRADE *et al.*, 2012; BARROSO *et al.*, 2012), com prevalência maior do sorotipo 14, principalmente na faixa etária pediátrica. Os sorotipos 3 e 19F foram mais encontrados em adultos. O estudo de Berezin *et al.* (2002) encontrou principalmente os sorotipos 1,5, 6B, 14, 19A e 23F. Brandileone *et al.* (1995) relataram como mais prevalentes os sorotipos 1, 6B, 14, 6A, 18C, 3, 5, 23F e 19F, com os sorotipos 14, 6 e 5 mais prevalentes em menores de 1 ano e os sorotipos 3,5 e 8 entre os maiores de 50 anos. Hoek *et al.* (2012) correlacionaram os sorotipos 6A, 19F, 18C, 22F e 33F aos quadros de meningite, sendo o 33F, 6C e 18C mais prevalentes em maiores de 65 anos. Segundo Hausdorff, Feikin e Klugman (2005), os sorotipos 1,4 e 7F seriam mais invasivos, e os sorogrupos 6, 10, 23 mais isolados de LCR em crianças e adultos.

Dados do SIREVA no período estudado identificam como sorotipos mais comuns em crianças o 14, 6B, 19F, 19A, 18C, 23F, 6A, em adultos 3, 19F, 14, 23F, 4, 6B, 6A e em idosos 3,14, 19F, 23F, 6B. No presente estudo houve menor prevalência do sorotipo 1, muito encontrado na América Latina e países em desenvolvimento (ASHKENAZI *et al.*, 2012) e com altas taxas de letalidade.

A análise do perfil de sensibilidade ficou restrita a 43,8% das amostras, com taxas de sensibilidade a penicilina de 73% e para as cefalosporinas de 76,1%, com redução de sensibilidade em pacientes menores de 5 anos e relacionados aos sorotipos 14, 19A, 19F, 23F. Os resultados sugerem aumento da resistência, principalmente a partir de 2002 para penicilina e 2005 para as cefalosporinas. Os dados do SIREVA mostram taxas semelhantes de sensibilidade no período do estudo; de 63,2% a 78,4% para penicilina e 86,2% a 98,2% para cefalosporinas.

Dados sugerem que características específicas imunológicas de crianças e maior utilização de antimicrobianos nessa faixa etária poderiam contribuir para as altas taxas de resistência em menores de 5 anos (MANTESE *et al.*, 2003; MANTESE *et al.*, 2009). Nuermberger e Bishae (2004) relataram que o uso de antimicrobianos amplifica ou não mascara clones resistentes presentes em pequenas proporções nos infectados ou colonizados, além de "limparem" a flora da nasofaringe normal, permitindo reposição de cepas resistentes durante ou após seu uso. Além disso, os chamados sorotipos pediátricos são os que apresentam maiores taxas de resistência (14, 6B, 19A, 19F, 23F).

Com as recentes pesquisas mostrando redução das taxas de incidência dos sorotipos incluídos nas vacinas conjugadas após sua utilização em programas de imunização, surge a preocupação da possibilidade de mudança do perfil de resistência dos sorotipos não incluídos nas vacinas, ou seja, que sorotipos habitualmente sensíveis passem a expressar resistência.

O aumento da resistência poderia estar relacionado à disseminação de dois clones internacionais (Espanha 9V-3 e Tennessee 14-18) que expressam a cápsula do sorotipo 14 e se caracterizam por resistência às drogas, que passaram a predominar nas regiões Sul e Sudeste do Brasil após 1998 (BRANDILEONE *et al.*, 2006; MANTESE *et al.*, 2009).

O aumento da incidência dos casos de meningites causados por pneumococos resistentes aos antimicrobianos mais utilizados coloca em discussão a necessidade de mudanças no tratamento empírico dos pacientes. As taxas de resistência à vancomicina continuam sendo pouco expressivas no Brasil (ALVARES *et al.*, 2011; ANDRADE *et al.*, 2012), enquanto a resistência às penicilinas e cefalosporinas têm aumentado (VIEIRA *et al.*, 2007; CASTAÑEDA *et al.*, 2009; MANTESE *et al.*, 2009; ALVARES *et al.*, 2011; BARROSO *et al.*, 2012). No entanto, não seria possível ainda definir com segurança a taxa limítrofe de resistência que modificaria o tratamento empírico das meningites pneumocócicas (MANTESE *et al.*, 2003). Estudos apontam que os casos com resistência intermediária a penicilina e cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração não apresentariam aumento na morbimortalidade e que os casos de resistência plena teriam associação com maior mortalidade (TAN, 2003). Parece não haver diferenças significativas com relação ao prognóstico, duração de hospitalização, mortalidade e lesões neurológicas entre cepas sensíveis e resistentes a penicilina e cefalosporinas, nos casos de meningite (FIORE *et al.*, 2000; BEREZIN *et al.*, 2002; ROSSONI *et al.*, 2008; BARROSO *et al.*, 2012; CHOI *et al.*, 2012) e doenças pneumocócicas invasivas (HSU *et al.*, 2010). Buckingham *et al.* (2001) referem que o curso hospitalar e resultados de crianças com meningite pneumocócica não são significativamente influenciados pela suscetibilidade aos antimicrobianos; encontraram apenas maior tempo de febre entre os casos não suscetíveis às cefalosporinas de terceira geração. Segundo Fiore *et al.* (2000), as concentrações do antimicrobiano no LCR poderiam exceder CIM para amostras não sensíveis, especialmente com resistência intermediária. Gouveia *et al.* (2011), no entanto, indicam em estudos de farmacocinética, baixa penetração de penicilina no LCR, com concentração abaixo

do esperado para esterilização para pneumococo com CIM maior que 0,06µg/ml. Mesmo com os resultados disponíveis, considerações específicas com relação à terapia empírica permanecem sem mudanças, pelo fato de os estudos apresentarem pequeno número de casos de amostras resistentes. Em vista do aumento das cepas de pneumococo resistentes a penicilina, compatíveis com os resultados obtidos no presente estudo, que identificou crescimento nos percentuais de resistência ao longo do período, chegando a taxas de 39,3%, as orientações atuais no Brasil consistem no uso das cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração como antimicrobiano inicial no tratamento das meningites bacterianas.

A análise dos possíveis efeitos da introdução da vacina conjugada 10 valente no calendário vacinal do Brasil deve ser feita de forma criteriosa. A vacina pneumocócica conjugada 10 valente foi introduzida na imunização de rotina no Brasil de março a setembro de 2010 (SARTORI; SOÁREZ; NOVAES, 2012).

No presente estudo, comparando o período pré-vacinal (2008-2009) com o pós-vacinal (2010 - 2011), mesmo incluindo o ano de 2010, período ainda de transição em que os municípios foram implantando a vacina pneumocócica progressivamente nas unidades de saúde, encontrou-se redução de casos em menores de 1 ano (de 22,0% para 11,9%) e redução significativa do coeficiente médio de mortalidade geral (de 0,16 para 0,10 óbitos/100.000). Para a faixa etária contemplada pela vacina, ou seja, menores de 2 anos, também foram observadas reduções significativas dos coeficientes: o coeficiente médio de incidência reduziu de 10,15 para 5,35 casos/100.000 habitantes em menores de 1 ano e de 2,16 para 0,90 casos/100.000 habitantes entre 1-2 anos; o coeficiente médio de mortalidade reduziu de 2,80 para 1,04 óbitos/100.000 habitantes em menores de 1 ano e de 0,50 para 0,18 óbitos/100,000 habitantes entre 1-2 anos.

Desde o *Kaiser Permanent Study Center*, estudos têm demonstrado os benefícios do uso de vacinas pneumocócicas conjugadas (BRUCE *et al.*, 2008; KAPLAN *et al.*, 2013). Estudos demonstram eficácia da vacina pneumocócica conjugada 7 valente de 97% contra doenças pneumocócicas invasivas causadas por sorotipos vacinais e de 89% contra as doenças pneumocócicas invasivas no geral. O impacto da vacina foi evidenciado pela redução das doenças invasivas de 79% a 100% e nos casos de visitas médicas por otite média aguda, com impacto proporcionais de 13% a 43% (FITZWATER *et al.*, 2012). Em relação à vacina pneumocócica conjugada 10 valente, Afonso *et al.* (2013) encontraram reduções

significativas nas hospitalizações por pneumonia em Belo Horizonte, Curitiba e Recife após sua introdução no calendário vacinal brasileiro. Tal vacina também se mostrou efetiva em estudos da Finlândia (PALMU *et al.*, 2013) e de Quebec (DE WALS *et al.*, 2012), com reduções das taxas de incidência de doenças pneumocócicas invasivas. Embora estudos apontem benefícios com uso de vacinas em até 15 meses após sua introdução (MILLER *et al.*, 2012; DE WALS *et al.*, 2012), o período pós-vacinal na Brasil compreende um intervalo de tempo ainda pequeno, com cobertura vacinal (3 doses no 1.º ano de vida) no Paraná ainda incompleta no ano de 2010 (35,4%), chegando a 94,2% em 2011, segundo dados do DATASUS. Os efeitos do uso da vacina e efeitos indiretos com imunidade de "rebanho", ou seja, redução de casos em não vacinados pela redução de colonização nasofaríngea e transmissão de sorotipos vacinais por crianças vacinadas (MENEZES *et al.*, 2011) seriam muito precoces nessa fase da análise. Esperam-se dados compatíveis aos encontrados nos estudos de efetividade com a introdução da vacina pneumocócica conjugada 7 valente, em que os efeitos indiretos foram responsáveis por redução de 19% a 62% na incidência geral de casos de doença pneumocócica invasiva em maiores de 18 anos, e de 81% a 92% de casos relacionados a sorotipos vacinais na mesma faixa etária (FITZWATER *et al.*, 2012). Considerando o curto período pós-vacinal avaliado, os resultados obtidos no presente estudo podem ser atribuídos não somente à vacinação da população menor de 2 anos, como também à melhorias nas condições de saúde, ao acesso aos serviços de atendimento e à evolução do tratamento.

Quando foram comparados os principais sorotipos de pneumococos identificados nesta pesquisa com os de sorotipos incluídos nas vacinas conjugadas 10 e 13 valente, observou-se uma taxa mais baixa com relação a outros estudos relatados na literatura (57% para vacina conjugada 10 valente e 69,1% para vacina conjugada 13 valente), com maiores percentuais dentre as crianças menores de 2 anos. Taxas encontradas no Brasil foram de 77,6% a 82,8% para a vacina conjugada 10 valente e de 86,0% a 94,2% para a vacina conjugada 13 valente (CASTAÑEDA *et al.*, 2009; ALVAREZ *et al.*, 2011; ANDRADE *et al.*, 2012). Dados da África apontam taxas de 70 a 84% para a vacina conjugada 10 valente e de 79 a 88% para a vacina conjugada 13 valente (MUDHUNE; WAMAE, 2009).

A vacina pneumocócica conjugada 10 valente parece trazer um benefício adicional de conferir proteção contra as infecções pelo *Haemophilus influenza* não

tipável, pelo seu carreador proteico (REIJTMAN *et al.*, 2013), responsável por doenças de mucosa, não invasivas.

O efeito de substituição de sorotipos, conhecido como *replacement*, ou seja, aumento de casos por sorotipos não incluídos nas vacinas conjugadas por redução da circulação dos sorotipos vacinais (BRANDILEONE; KFOURI, 2011) em uma população vacinada, parece ser muito precoce, além do fato de que flutuações na frequência dos sorotipos podem acontecer sem a necessidade de pressão seletiva de vacinas (PIREZ *et al.*, 2011). No presente estudo, observou-se um aumento do número de casos no período pós-vacina pelos sorotipos 3 e 10A, não incluídos na vacina conjugada 10 valente. Na Europa e Estados Unidos, após a utilização da vacina pneumocócica conjugada 7 valente, os principais sorotipos não vacinais encontrados em doenças pneumocócicas invasivas foram 1, 3, 7F, 15, 19A, 27F e 33F (MARTÍNEZ *et al.*, 2013).

A vigilância permanente dos casos de meningite pneumocócica, bem como dos sorotipos mais prevalentes e o perfil de sensibilidade destes sorotipos aos antimicrobianos disponíveis, permite uma atuação mais específica em relação à terapia antimicrobiana inicial empírica e escolha das vacinas conjugadas mais adaptadas à região geográfica e sua população.

## 6 CONCLUSÃO

- a) Os casos de meningite pneumocócica ocorreram em todas as regionais de saúde do Estado do Paraná, mais comumente na faixa etária pediátrica (menores de 15 anos), principalmente em menores de 1 ano, e com predominância do sexo masculino.
- b) Os casos de meningite pneumocócica ocorreram em todos os meses do ano, com maior frequência durante as estações de outono e inverno.
- c) A faixa etária menor de 1 ano apresentou os maiores coeficientes médios de incidência e mortalidade, enquanto a faixa etária acima de 40 anos apresentou taxas de letalidade maiores; a taxa de letalidade geral permaneceu estável e elevada ao longo dos anos.
- d) A taxa geral de resistência à penicilina foi de 27% e às cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração de 23%, com aumento significativo ao longo do período.
- e) Os sorotipos 14, 5, 6B, 19F foram os mais comumente encontrados, sendo o primeiro o mais prevalente e associado à resistência a penicilina.
- f) As vacinas pneumocócicas conjugadas disponíveis (10 e 13 valente) apresentam cobertura dos sorotipos mais prevalentes no Estado do Paraná de 57% e 69,1%, respectivamente.
- g) A análise dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré e pós-vacina mostrou redução dos casos na faixa etária menor de 1 ano, reduções significativas dos coeficientes de incidência e mortalidade nas faixas etárias contempladas pela vacina (menores de 2 anos).

## **7 CONSIDERAÇÕES**

O estudo apresenta como limitação a base de dados para análise, baseada em dados de notificações. Embora a notificação de meningites seja compulsória no Brasil, a falta de algumas informações, a discordância de dados e a falta de preenchimento correto por vezes impediram uma análise mais completa dos dados disponíveis, principalmente em relação à clínica e história vacinal; informações estas que não puderam ser incluídas nesta dissertação. No entanto, estimulam-se o desenvolvimento de novos estudos que acompanhem esse cenário das doenças pneumocócicas invasivas no Estado (não só das meningites), os efeitos da introdução da vacina pneumocócica conjugada ao calendário vacinal e a manutenção da vigilância sobre os sorotipos circulantes na população.



## REFERÊNCIAS

AFONSO, E. T.; MINAMISAVA, R.; BIERRENBACH, A. L.; ESCALANTE, J. J. C.; ALENCAR, A. P.; DOMINGUES, C. M.; MORAIS-NETO, O. L.; TOSCANO, C. M.; ANDRADE, A. L. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v.19, n.4, 2013.

ALVARES, J. R.; MANTESE, O. C.; PAULA, A. de.; WOLKERS, P. C. B.; ALMEIDA, V. V. P.; ALMEIDA, S. C. G.; GUERRA, M. L. L. S.; BRANDILEONE, M. C. de. C. Prevalence of pneumococcal serotypes and resistance to antimicrobial agents in patients with meningitis, ten-year analysis. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.15, n.1, p.22-27, 2011.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee of Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. **Pediatrics**, v.99, n.2, p.289-299, 1997.

\_\_\_\_\_. Pneumococcal Infections. In: PICKERING, L. K.; BAKER, C. J.; KIMBERLIM, D. W.; LONG, S. S. (Eds.). **Red Book: 2012 Report of Committee of Infectious diseases**. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p.571-582.

ANDRADE, A. L.; OLIVEIRA, R.; VIEIRA, M. A.; MINAMISAVA, R.; PESSOA JR., V.; BRANDILEONE, M. C. C.; ALVES, S. L. A.; ALFIERI, F.; PAGLIARINI, R.; MORAES, J. C.; GRAY, S.; RODGERS, G. L. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. **Vaccine**, v.30, p.1901-1909, 2012.

APPELBAUM, P. C. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for drug selection. **Clinical Infectious Diseases**, v.34, p.1613-1620, 2002.

ASHKENAZI, L.; BAR-MEIR, M.; SCHLESINGER, Y.; MEGGED O. Invasive pneumococcal disease in infants younger than 60 days. **Clinical Pediatrics (Phila)**, v.51, n.5, p.478-482, 2012.

BARROSO, D. E.; GODOY, D.; CASTIÑEIRAS, T. M. P. P.; TULENKO, M. M.; REBELO, M. C.; HARRISON, L. H.  $\beta$ -lactam resistance, serotype distribution, and genotypes of meningitis-causing *Streptococcus pneumoniae*, Rio de Janeiro, Brazil. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.31, n.1, p.30-36, 2012.

BAS, A. Y.; DEMIREL, N.; AYDIN, M.; ZENCIROGLU, A.; TONBUL, A.; TANI, G. Pneumococcal meningitis in the newborn period in a prevaccination era: a ten-year experience at a tertiary intensive care unit. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v.53, n.2, p.142-148, 2011.

BAUTISTA-MÁRQUEZ, A.; RICHARDSON, V.; ORTIZ-OROZCO, O.; LUNA-CRUZ, M. E.; CARNALLA-BARAJAS, M. N.; ECHANIZ-AVILÉS, G.; BOBADILLA-del VALLE, M.; MARTÍNEZ-MEDINA, L.; MONTALVO-VÁZQUEZ, A. M.; RE-MONTAÑO, N. de La.; ANCHONDO-MARTÍNEZ, I.; TINOCO-FÁVILA, J. C.; MARTÍNEZ-AGUILAR, G.; YBERRI-ZÁRATE, I.; GIRÓN-HERNÁNDEZ, J. A.; SIFUENTES-OSORNIO, J.; GUERRERO, M. L.; RUIZ-PALACIOS, G. M. Prevalence of pneumococcal disease, serotype distribution, and antimicrobial susceptibility in Mexican children younger than 5 years of age. **Archives of Medical Research**, v.44, p.142-150, 2013.

BEREZIN, E. N.; CARVALHO, L. H.; LOPES, C. R.; SANAJOTTA, A. T.; BRANDILEONE, M. C. C.; MENEGATTI, S.; SAFADI, M. A.; GUERRA, M. L. C. S. Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.78, n.1, p.19-23, 2002.

BRANDILEONE, M. C. C. New susceptibility breakpoints in antimicrobial resistance rates of invasive pneumococcal strains. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.85, n.5, p.421-425, 2009.

BRANDILEONE, M. C. de C.; VIEIRA, V. S. D.; ZANELLA, R. C.; LANDGRAF, I. M.; MELLES, C. E. de. A.; TAUNAY, A. de. E.; MORAES, J. C. de.; AUSTRIAN, R. Distribution of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated from invasive infections over a 16-year period in the greater São Paulo area, Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v.33, n.10, p.2789- 2791, 1995.

BRANDILEONE, M. C. C.; ANDRADE, A. L. S. S. de.; DI FABIO, J. L.; GUERRA, M. L. S. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. **The Journal of Infectious Diseases**, v.187, p.1206-1212, 2003.

BRANDILEONE, M. C. C.; CASAGRANDE, S. T.; GUERRA, M. L. S.; ZANELLA, R. C.; ANDRADE, A. L. S. S.; DI FABIO J. L. Increase in numbers of  $\beta$ -lactam-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in Brazil and the impact of conjugate vaccine coverage. **Journal of Medical Microbiology**, v.55, p.567-574, 2006.

BRANDILEONE, M. C de C.; KFOURI, R. de A. Doenças pneumocócicas. In: NETO, V. A. (Ed.). **Atualizações, orientações e sugestões sobre Imunizações**. São Paulo: Segmento Farma, 2011. p.340-358.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de normas de vacinação**. 3.ed. Brasília: MS, 2001.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos. Secretaria de Vigilância à Saúde. Programa Nacional de imunizações. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. Brasília: MS, 2006.

\_\_\_\_\_. Comprovante de publicação on-line n.º 2013807237463661, de 26 de abril de 2013. **Ampliação do uso do produto Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_publicados/comprovante.asp?ID=0276611](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_publicados/comprovante.asp?ID=0276611)>. Acesso em: 29 abr. 2013.

BRICKS, L. F.; BEREZIN, E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.82, n.3, p.567-574, 2006.

BRUCE, M. G.; DEEKS, S. L.; ZULZ, T.; BRUDE, D.; NAVARRO, C.; LOVGREN, M.; JETTE, L.; KRISTINSSON, K.; SIGMUNDSDOTTIR, G.; JENSEN, K. B.; LOVOLL, O.; NUORTI, J. P.; HERVA, E.; NYSTEDT, A.; SJOSTEDT, A.; KOCH, A.; HENNESSY, T. W.; PARKINSON, A. J. International circumpolar surveillance system for invasive pneumococcal disease, 1999-2005. **Emerging Infectious Diseases**, v.14, n.1, p.25-33, 2008.

BUCKINGHAM, S. C.; McCULLERS, J. A.; LUJÁN-ZILBERMANN, J.; KNAPP, K. M.; ORMAN, K. L.; ENGLISK, B. K. Pneumococcal meningitis in children: relationship of antibiotic resistance to clinical characteristics and outcomes. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.20, n.9, p.837-843, 2001.

CAMPBELL JR., G. D.; SILBERMAN, R. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. **Clinical Infectious Diseases**, v.26, p.1188-1195, 1998.

CASTAÑEDA, E.; AGUDELO, C. I.; REGUEIRA, M.; CORSO, A.; BRANDJ. M.; ECHANIZ-AVILES, G.; ILEONE, M. C. de. C.; BRANDÃO, A. P.; MALDONADO, A.; HORMAZABAL, J. C.; MARTINEZ, I. T.; LLANES, R.; SÁNCHEZ, J.; FERIS, J. M.; CARNALLA-BARAJAS, M. N.; TERRAZAS, M. G. V.; MONROY, I. H.; CHAMORRO, G.; WEILER, N.; CAMOU, T.; GABARROT, G. G.; SPADOLA, E.; PAYARES, D.; GABASTOU, J. M.; DI FABIO, J. L.; LA HOZ, F. de. Laboratory-based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 latin american countries. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.28, n.9, p.e265-270, 2009.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 1998.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 1999.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2000.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2001.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2002.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2003.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2004.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2005.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2006.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2007.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2008.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2009.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2010.

\_\_\_\_\_. Active bacterial core surveillance report. Emerging Infections Program Network. **Streptococcus pneumoniae**, 2011.

CHOI, S. H.; CHUNG, J. W.; KIM, B. N.; KWAK, Y. G.; KIM, T. H.; LEE, E. J.; CHOO, E. J.; JEON, M. H.; LEE, M. S.; BAE, I. G.; LEE, S. R.; SONG, E. H.; JUN, J. B.; KIM, M. N.; KIM, S. H.; LEE, S. O.; KIM, Y. S.; WOO, J, H. Clinical implication of extended-spectrum cephalosporin nonsusceptibility in *Streptococcus pneumoniae* meningitis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v.31, n.11, p.3029-3034, 2012.

COFFEY, T. J.; DOWSON, C. G.; DANIELS, M. Horizontal transfer of multiple penicillin-binding protein genes, and capsular biosynthetic genes, in natural populations of *Streptococcus pneumoniae*. **Molecular Microbiology**, v.5, p.2255-2260, 1991.

DATASUS. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>. Acesso em: 15 ago. 2013.

DE WALSH, P.; LEFEBVRE, B.; DEFAY, F.; DECEUNINCK, G.; BOULIANNE, N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD – CV in the province of Quebec, Canada. **Vaccine**, v.30, n.45, p.6416-6420, 2012.

DI FABIO, J. L.; CASTAÑEDA, E.; AGUDELO, C. I.; LA HOZ, F. de.; HORTAL, M.; CAMOU, T.; ECHÁNIZ-AVILÉS, G.; BARAJAS, M. N. C.; HEITMANN, I.; HORMAZABAL, J. C.; BRANDILEONE, M. C. C.; VIEIRA, V. S. D.; REGUEIRA, M.; RUVINSKI, R.; CORSO, A.; LOVGREN, M.; TALBOT, J. A.; QUADROS, C. de. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva- Vigía Group, 1993 to 1999. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.20, p.959-967, 2001.

FIORE, A. E.; MORONEY, J. F.; FARLEY, M. M.; HARRISON, L. H.; PATTERSON, J. E.; JORGENSEN, J. H.; CETRON, M.; KOLCZAK, M. S.; BREIMAN, R. F.; SCHUCAT, A. Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. **Clinical Infectious Diseases**, v.30, p.71-77, 2000.

FITZWATER, S, P.; CHANDRAN, A.; SANTOSHAM, M.; JOHNSON, H. L. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.31, n.5, p.501-508, 2012.

FONTANALS, D.; CEBOLLERO, A.; IMMACULADA, P. Two látex agglutination techniques for the rapid detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* and *Enterococcus* spp. directly from the positive blood culture bottle. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v.29, n.3, p.234-235, 2011.

FREIRE, H. B. M., FREIRE, L. M. S. Infecções bacterianas do sistema nervoso central. In: LOPEZ, F. A. (Org.); CAMPOS JÚNIOR, D. (Org.) **Tratado de pediatria**: Sociedade Brasileira de Pediatria. São Paulo: Manole, 2007. p.1093-1100.

GOUVEIA, E. L.; REIS, J. N.; FLANNERY, B.; CORDEIRO, S. M.; LIMA, J. B. T.; PINHEIRO, R. M.; SALGADO, K.; MASCARENHAS, A. V.; CARVALHO, M. G.; BEALL, B. W.; REIS, M. G.; KO, A. I. Clinical outcome of pneumococcal meningitis during the emergency of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: an observational study. **BMC Infectious Diseases**, v.11, p.323, 2011.

GREENWOOD, B. The epidemiology of pneumococcal infection in children in the developing world. **Philosophical Transactions of the Royal Society London**, Series B: Biological Sciences, v.354, p.777-785, 1999.

HARBOE, Z. B.; BENFIELD, T. L.; VALENTINER-BRANTH, P.; HJULER, T.; LAMBERTSEN, L.; KALTOFT, M.; KROGFELT, K.; SLOTVED, H. C.; CHRISTENSEN, J. J.; KONRADSEN, H. B. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. **Clinical Infectious Diseases**, v.50, p.329-337, 2010.

HAUSDORFF, W. P.; FEIKIN, D. R.; KLUGMAN, K. P. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. **The Lancet Infectious Diseases**, v.5, n.2, p.83-93, 2005.

HOEK, A. J. V.; ANDREWS, N.; WAIGHT, P. A.; GEORGE, R.; MILLER, E. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes. **PLoS ONE**, v.7, n.7, p.e39150, 2012.

HSU, K. K.; SHEA, K. M.; STEVENSON, A. E.; PELTON, S. I. Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.29, n.4, p.289-293, 2010.

INOSTROZA, J.; VINET, A. M.; RETAMAL, G.; LORCA, P.; OSSA, G.; FACKLAM, R. R.; SORENSEN, R. U. Influence of patient age on *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease. **Clinical and Vaccine Immunology**, v.8, n.3, p.556-559, 2001.

INOSTROZA, J.; ILLESCA, V.; REYDET, P.; VINET, A. M.; OSSA, G.; MUÑOZ, S.; THOMPSON, T.; SORENSEN, R. U. Ten-year surveillance of pneumococcal infections in Temuco, Chile: implications for vaccination strategies. **Clinical and Vaccine Immunology**, v.14, n.6, p.660-664, 2007.

JIMÉNEZ, V. P. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae*. **Revista Chilena de Infectología**, v.18, supl. 1, p.6-9, 2001.

KAPLAN, S. L.; BARSON, W. J.; LIN, P. L.; ROMERO, J. R.; BRADLEY, J. S.; TAN, T. Q.; HOFFMAN, J. A.; GIVNER, L. B.; MASON JR., E. O. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.32, n.3, p.203-207, 2013.

LANDHANI, S. N.; SLACK, M. P. E.; ANDREWS, N. J.; WAIGHT, P. A.; BORROW, R.; MILLER, E. Invasive pneumococcal disease after routine pneumococcal conjugate vaccination in children, England and Wales. **Emerging Infectious Diseases**, v.19, n.1, p.61-68, 2013.

LUCAREVSCHI, B. R.; ESCOBAR, A. M. de. U.; GRISI, S. Custos hospitalares da meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* na cidade de São José dos Campos, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.28, n.4, p.740-748, 2012.

MANTESE, O. C.; PAULA, A. de. Infecção pneumocócica. In: FARHAT, C. K., CARVALHO, L. H. F. R.; SUCCI, R. C. M. **Infectologia pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 2008. p.431-444.

MANTESE, O. C.; PAULA, A. de.; ALMEIDA, V. V. P.; AGUIAR, P. A. D. F. de.; WOLKERS, P. C. B.; ALVARES, J. R.; ALMEIDA, S. C. G.; GUERRA, M. L. L. S.; BRANDILEONE, M. C. de C. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.85, n.6, p.495- 502, 2009.

MANTESE, O. C.; PAULA, A.; MORAES, A. B.; MOREIRA, T. A.; GUERRA, M. L. L. S.; BRANDILEONE, M. C. C. Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do *Streptococcus pneumoniae*. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.79, n.6, p.537-542, 2003.

MARTÍNEZ, F. G.; GÓMEZ, M. L. N.; LOZANO, J. S.; SEBASTÍAN, M. M. S.; FERNÁNDEZ, R. R.; SANCHÉZ, M. G.; MANSILLA, E. C.; MATOS, T. H. S. Serotipos no vacunales emergentes causantes de enfermedad neumocócica invasora em la era de la vacuna 7-valente. **Anales de Pediatría (Barc)**. 2013.

MENEZES, A. P. de. O.; CAMPOS, L. C.; SANTOS, M. S. dos.; AZEVEDO, J.; SANTOS, R. C. N. dos.; CARVALHO, M da. G. S.; BEALL, B. W.; MARTIN, S. W.; SALGADO, K.; REIS, M. G.; KO, A. I.; REIS, J. N. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000-2007. **Vaccine**, v.29, p.1139-1144, 2011.

MITCHELL, T. J. Virulence factors and the pathogenesis of disease caused by *Streptococcus pneumoniae*. **Research in Microbiology**, v.151, p.413-419, 2000.

MITCHELL, A. M.; MITCHELL, T. J. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors and variation. **Clinical Microbiology and Infection**, v.16, p.411-418, 2010.

MILLER, E.; VAN HOEK, A.J.; CHOI, Y. H.; TROTTER, C.; JIT, M. The cost-effectiveness of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for infants in England. **Vaccine**, v.30, n.50, p.7205-7213, 2012.

MUDHUNE, S.; WAMAE, M. Report on invasive disease and meningitis due to *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* from the network for surveillance of pneumococcal disease in the east African region. **Clinical Infectious Diseases**, v.48, p.s147-152, 2009.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALTER, M. A. **Microbiologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; FREITAS-SOUZA, L. S.; MORENO-CARVALHO, O. A.; ALVES, N. N.; CALDAS, R. M.; BARBERINO, M. G.; DUARTE, J.; BRANDÃO, M. A.; MENDONÇA, D. R.; SILVA, A.; GUEERRA, M. L.; BRANDILEONE, M. C.; DI FABIO, J. L. Cepas invasivas de pneumococo isoladas de crianças e adolescentes em Salvador. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.79, n.3, p.209-214, 2003.

NOVAES, H. M. D.; SARTORI, A. M. C.; SOÁREZ, P. C. Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004-2006. **Revista de Saúde Pública**, v.45, n.3, p.539-547, 2011.

NUERMBERGER, E. L.; BISHAI, W. R. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*: what does the future hold? **Clinical Infectious Diseases**, v.38, n.4, p.s363-s371, 2004.



O'BRIEN, K. L.; WOLFSON, L.; WATT, J. P.; HENKLE, E.; DELORIA-KNOLL, M.; McCALL, N.; LEE, E.; MULLHOLLAND, K.; LEVINE, O. S.; CHERIAN, T. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. **Lancet**, v.374, p.893-902, 2009.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Informe regional de SIREVA II, 2000-2005: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores, 2000-2005, (Serie documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV – 2007/002). Washington: OPS, 2007.

\_\_\_\_\_. Informe regional de SIREVA II, 2006: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. (Serie documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THR/ EV – 2008/001). Washington: OPS, 2008a.

\_\_\_\_\_. Informe regional de SIREVA II, 2007: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. (Serie documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THR/ HT – 2008/003). Washington: OPS, 2008b.

\_\_\_\_\_. Informe regional de SIREVA II, 2008: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. (Serie documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THR/HT – 2009/002). Washington: OPS, 2009.

\_\_\_\_\_. Informe regional de SIREVA II, 2009: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. (Serie documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. HSD/IR). Washington: OPS, 2010.

\_\_\_\_\_. Informe regional de SIREVA II, 2010: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. (Serie documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. HSD/IR). Washington: OPS, 2011.

\_\_\_\_\_. Informe regional de SIREVA II, 2011: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. (Serie documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. HSD/IR). Washington: OPS, 2012a.

\_\_\_\_\_. Procedimientos para el diagnóstico de neumonías y meningitis bacterianas y la caracterización de cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, SIREVA II. 2012b.

PALMU, A. A.; JOKINEN, J.; BORYS, D.; NIEMINEN, H.; RUOKOKOSKI, E.; SIIRA, L.; PUUMALAINEN, T.; LOMMEL, P.; HEZAREH, M.; MOREIRA, M.; SCHUERMAN, L.; KILPI, T. M. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD—CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomized trial. **Lancet**, v.381, n.9862, p.214-222, 2013.

PILISHVILI, T.; NOGGLE, B.; MOORE, M. Pneumococcal disease. **VPD Surveillance Manual**. 5.ed. 2012.

PIREZ, M. C.; ALGORTA, G.; CEDRÉS, A.; SOBRERO, H.; VARELA, A.; GIACHETTO, G.; MONTANO, A. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.30, n.8, p.669-674, 2011.

PRYMULA, R.; HANOVCOVA, I.; SPLINO, M.; KRIZ, P.; MOTLOVA, J.; LEBEDOVA, V.; LOMMEL, P.; KALISKOVA, E.; PASCAL, T.; BORYS, D.; SCHUERMAN, L. Impact of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on bacterial nasopharyngeal carriage. **Vaccine**, v.29, p.1959-1967, 2011.

REIJTMAN, V.; FOSSATI, S.; HERNÁNDEZ, C.; SOMMERFLECK, P.; BERNÁLDEZ, P.; LITTERIO, M.; BERBERIAN, G.; REGUEIRA, M.; LOPARDO, H. Serotype distribution of pneumococci isolated from pediatric patients with acute otitis media and invasive infections, and potential coverage of pneumococcal conjugated vaccines. **Revista Argentina de Microbiología**, v.45, p.27-33, 2013.

ROSSI, P. G.; MANTOVANI, J.; FERRONI, E.; FORCINA, A.; STANGHELLINI, E.; CURTALE, F.; BORGIA, P. Incidence of bacterial meningitis (2001-2005) in Lazio, Italy: the results of an integrated surveillance system. **BMC Infectious Diseases**, v.9, n.3, 2009.

ROSSONI, A. M. de O.; COSTA, L. M. D.; BERTO, D. B.; FARAH, S. S.; GELAIN, M.; BRANDILEONE, M. C. de C.; RAMOS, V. H. M.; ALMEIDA, S. M. de. Acute bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* resistant to the antimicrobial agents and their serotypes. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.66, n.3-A, p.509-515, 2008.

SÁFADI, M. A.; FARHAT, C. K. Meningites bacterianas. In: FARHAT, C. K.; CARVALHO, L. H. F. R.; SUCCI, R. C. M. **Infectologia pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 2008. p.155-179.

SANTOS, S. R. dos.; PASSADORE, L. F.; TAKAGI, E. H.; FUJII, C. M.; YOSHIOKA, C. R..M.; GILIO, A. E.; MARTINEZ, M. B. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. **Vaccine**, 2013.

SARTORI, A. M. C.; SOÁREZ, P. C. de.; NOVAES, H. M. D. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunization of infants in Brazil. **J Epidemiol Community Health**, v.66, n.3, p.210-217, 2012.

SMITH, M. D.; STUART, J.; ANDREWS, N. J.; BRUNTON, W. A. T.; CARTWRIGHT, K. A. V. Invasive pneumococcal infection in South and West England. **Epidemiology and Infection**, v.120, p.117-123, 1998.

TAN, T. Q. Antibiotic resistant infections due to *Streptococcus pneumoniae*: impact on therapeutic options and clinical outcome. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.16, p.271-277, 2003.

VACINA PNEUMOCÓCICA 13-VALENTE (CONJUGADA): suspensão injetável. Responsável técnico: Edina S. M. Nakamura. Indiana, Estados Unidos: Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, 2013. Bula de medicamento

VELASQUEZ, P. A. G.; PARUSSOLO, L.; CARDOSO, C. L.; TOGNIM, M. C. B.; GARCIA, L. B. High prevalence of children colonized with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in public day-care centers. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.85, n.6, p.516-522, 2009.

VERLANGIERI, H.. A. R.; FARHAT, C. K. Meningites bacterianas na infância. **Pediatria Moderna**, v.44, n.6, nov./dez. 2008.

VIEIRA, A. C.; GOMES, M. C.; FILHO, M. R.; FILHO, J. E.; BELLO, E. J. M.; FIGUEIREDO, R. B. *Streptococcus pneumoniae*: a study of strains isolated from cerebrospinal fluid. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.83, n.1, p.71-78, 2007.

WALL, E. C.; CARTWRIGHT, K.; SCARBOROUGH, M.; AJDUKIEWICZ, K. M.; GOODSON, P.; MWAMBENE, J.; ZIJLSTRA, E. E.; GORDON, S. B.; FRENCH, N.; FARAGHER, B.; HEYDERMAN, R. S.; LALLOOM D. G. High mortality amongst adolescents and adults with bacterial meningitis in sub-saharan Africa: an analysis of 715 cases from Malawi. **PLoS ONE**, v.8, n.7, p.e69783, 2013.

WECKX, L. Y. Imunização ativa. In: FARHAT, C. K.; CARVALHO, L. H. F. R.; SUCCI, R. C. M. **Infectologia pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 2008. p.35-48.

WERNO, A. M.; MURDOCH, D. R. Laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. **Clinical Infectious Diseases**, v.46, p.926-932, 2008.

WHITNEY, C. G.; FARLEY, M. M.; HADLER, J.; HARRISON, L. H.; LEXAU, C.; REINGOLD, A.; LEFKOWITZ, L.; CIESLAK, P. R.; CETRON, M.; ZELL, E. R.; STAT, M.; JORGENSEN, J. H.; SCHUCHAT, A. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. **The New England Journal of Medicine**, v.343, n.26, p.1917-1924, 2000.

WOLKERS, P. C. B.; MANTESE, O. C.; PAULA, A. de.; ALMEIDA, V. V. P.; AGUIAR, P. A. D. F. de.; ALVARES, J. R.; ALMEIDA, S. C. G.; BRANDILEONE, M. C. de. C. New susceptibility breakpoints in antimicrobial resistance rates of invasive pneumococcal strains. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.85, n.5, p.421-425, 2009.

**ANEXOS**

**ANEXO 1**  
**FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE MENINGITE (SINAN – NET 2007)**

**CASO SUSPEITO:** Criança acima de nove meses e/ou adulto com febre, cefaléia, vômitos, rigidez de nuca, outros sinais de irritação meníngea (Kernig e Brudzinski), convulsão, sufusões hemorrágicas (petéquias) e torpor.  
Crianças abaixo de nove meses observar também irritabilidade (choro persistente) ou abaulamento de fontanela.

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual	
	2	Agravado/doença		<b>MENINGITE</b> 1 - DOENÇA MENINGOCÓCICA <input type="checkbox"/> Código (CID10)    3    Data da Notificação	
	4	UF	5	Município de Notificação	
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	
	7			Data dos Primeiros Sintomas	
	8	Nome do Paciente		9    Data de Nascimento	
	10	(ou) Idade	11	Sexo	12
Notificação Individual	13	Raça/Cor			
	14	Escolaridade			
	15	Número do Cartão SUS		16    Nome da mãe	
	17	UF	18	Município de Residência	
Dados de Residência	19	Código (IBGE)		20    Distrito	
	21	Bairro		22    Logradouro (rua, avenida,...)	
	23	Número		24    Complemento (apto., casa, ...)	
	25	Geo campo 1		26    Geo campo 2	
	27	Ponto de Referência		28    CEP	
	29	Zona		30    País (se residente fora do Brasil)	
	31	(DDD) Telefone		32    Ocupação	
<b>Dados Complementares do Caso</b>					
Antecedentes Epidemiológicos	33	Data da Investigação		34    Ocupação	
	35	Vacinação		Nº Doses    Data da Última Dose	
	36	Doenças Pré-existentes		1 - Sim    2 - Não    9 - Ignorado	
	37	Contato com Caso Suspeito ou Confirmado de Meningite (até 15 dias antes do início dos sintomas)			
	38	Nome do Contato		39    (DDD) Telefone	
	40	Endereço do contato (Rua, Av., Apto., Bairro, Localidade, etc)		41    Caso Secundário	
Dados Clínicos	42	Sinais e Sintomas		43    Cefaléia <input type="checkbox"/>	
	44	1 - Sim    2 - Não    9 - Ignorado		45    Vômitos <input type="checkbox"/>	

<b>Aterramento</b>	<b>41</b> Ocorreu Hospitalização <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<b>42</b> Data da Internação 	<b>43</b> UF	<b>44</b> Município do Hospital	Código (IBGE) 
	<b>45</b> Nome do Hospital 				
	<b>46</b> Punção Lombar <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<b>47</b> Data da Punção 	<b>48</b> Aspecto do Líquor 1 - Límpido 2 - Purulento 3 - Hemorrágico 4 - Turvo 5 - Xantocrômico 6 - Outro 9 - Ignorado		
<b>Dados do Laboratório</b>	<b>49</b> Resultados Laboratoriais				
	<b>Cultura</b> Líquor <input type="text"/> Lesão Petequial <input type="text"/> Sangue/Soro <input type="text"/> Escarro <input type="text"/>	<b>CIE</b> Líquor <input type="text"/> Sangue/Soro <input type="text"/> <b>Aglutinação pelo Látex</b> Líquor <input type="text"/> Sangue/Soro <input type="text"/>	<b>PCR - Viral</b> Líquor <input type="text"/> Lesão Petequial <input type="text"/> Sangue/Soro <input type="text"/> Escarro <input type="text"/>		
	<b>Bacterioscopia</b> Líquor <input type="text"/> Lesão Petequial <input type="text"/> Sangue/Soro <input type="text"/> Escarro <input type="text"/>	<b>Isolamento Viral</b> Líquor <input type="text"/> Fezes <input type="text"/>			
<b>Classificação do Caso / Etiologia</b>	<b>50</b> Classificação do Caso <input type="checkbox"/> 1 - Confirmado 2 - Descartado				
	<b>51</b> Se Confirmado, Especifique 1 - Meningococemia 2 - Meningite Meningocócica 3 - Meningite Meningocócica com Meningococemia 4 - Meningite Tuberculosa 5 - Meningite por outras bactérias 6 - Meningite não especificada 7 - Meningite Asséptica 8 - Meningite de outra etiologia 9 - Meningite por Hemófilo 10 - Meningite por Pneumococos				
	<b>52</b> Critério de Confirmação 1 - Cultura 4 - Clínico 7 - Clínico-epidemiológico 2 - CIE 5 - Bacterioscopia 8 - Isolamento viral 3 - Ag. Látex 6 - Quimicitológico 9 - PCR - viral 10 - Outra Técnica Laboratorial				
	<b>53</b> Se <i>N. meningitidis</i> especificar sorogrupo 				
<b>Medidas de Controle</b>	<b>54</b> Número de Comunicantes 	<b>55</b> Realizada Quimioprofilaxia dos Comunicantes? <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<b>56</b> Se sim, Data 	<b>57</b> Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 - Ignorado	
<b>Conclusão</b>	<b>58</b> Evolução do Caso <input type="checkbox"/> 1 - Alta 2 - Óbito por meningite 3 - Óbito por outra causa 9 - Ignorado				
	<b>59</b> Data da Evolução 				
	<b>60</b> Data do Encerramento 				
<b>Informações complementares e observações</b>					
Exame Quimicitológico					
Hemácias	<input type="text"/>	mm <sup>3</sup>	Leucócitos	<input type="text"/>	mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	<input type="text"/>	%	Eosinófilos	<input type="text"/>	%
Glicose	<input type="text"/>	mg	Proteínas	<input type="text"/>	mg
			Monócitos	<input type="text"/>	%
			Linfócitos	<input type="text"/>	%
			Cloreto	<input type="text"/>	mg
<b>Observações Adicionais</b>					
<b>Investigador</b>	Município/Unidade de Saúde				Cód. da Unid. de Saúde 
	Nome		Função		Assinatura
	Meningite		Sinan NET		SVS 01/02/2007



**ANEXO 2**  
**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA SECRETARIA DE SAÚDE**  
**DO ESTADO DO PARANÁ/HOSPITAL DO TRABALHADOR**



Curitiba, 26 de agosto de 2010.

**Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos  
SESA/HT**

<b>Protocolo:</b> CEP-SESA/HT nº 218/2010	<b>CAAE:</b>
<b>Projeto de Pesquisa:</b> Análise dos Casos de Meningite Pneumocócica no Estado do Paraná de 1998 a 2008	
<b>Pesquisador:</b> Tatiane Emi Hirose	
<b>Patrocinador:</b> não consta	
<b>Instituição:</b> SESA	
<b>Área Temática Especial:</b> Grupo III	
<b>Data de apresentação ao CEP:</b> 12/08/2010	<b>Data de Entrega do Parecer:</b> 26/08/2010

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná/Hospital do Trabalhador analisou na sessão do dia **26 de Agosto de 2010** o processo Nº. 218/2010, referente ao projeto de pesquisa: “Análise dos Casos de Meningite Pneumocócica no Estado do Paraná de 1998 a 2008”, tendo como pesquisador (a) **Tatiane Emi Hirose**.

Mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, com a seguinte sugestão metodológica: elaborar o cronograma do estudo.

O mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Solicita-se ao pesquisador o envio a este CEP de relatórios sobre o andamento da pesquisa bem com o envio de relatório final.

Atenciosamente,

  
Dr. Adonís Nasr

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos - SESA/HT

**ANEXO 3**  
**REGIONAIS DE SAÚDE**

## 1.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – PARANAGUÁ



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 1. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	230.360
1999	9.375.592	236.600
2000	9.563.458	235.840
2001	9.694.769	243.008
2002	9.797.965	248.647
2003	9.906.812	254.600
2004	10.015.425	260.518
2005	10.261.840	273.977
2006	10.387.408	280.830
2007	10.511.862	287.633
2008	10.590.169	255.173
2009	10.686.228	256.917
2010	10.444.526	265.392
2011	10.444.526	265.392

FONTE: SESA-PR

## 2.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – CURITIBA



Municípios da Regional de Saúde  
FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 2. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	2.665.360
1999	9.375.592	2.734.628
2000	9.563.458	2.813.237
2001	9.694.769	2.894.592
2002	9.797.965	2.954.662
2003	9.906.812	3.020.326
2004	10.015.425	3.085.800
2005	10.261.840	3.234.411
2006	10.387.408	3.310.103
2007	10.511.862	3.385.145
2008	10.590.169	3.309.594
2009	10.686.228	3.357.681
2010	10.444.526	3.223.836
2011	10.444.526	3.223.836

FONTE: SESA-PR

### 3.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – PONTA GROSSA



Municípios da Regional de Saúde  
FONTE: SESA-PR

#### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 3. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	499.425
1999	9.375.592	508.471
2000	9.563.458	518.854
2001	9.694.769	527.368
2002	9.797.965	533.926
2003	9.906.812	540.945
2004	10.015.425	547.901
2005	10.261.840	563.740
2006	10.387.408	571.832
2007	10.511.862	579.827
2008	10.590.169	579.021
2009	10.686.228	584.687
2010	10.444.526	575.463
2011	10.444.526	575.463

FONTE: SESA-PR

#### 4.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – IRATI



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

#### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 4. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	143.866
1999	9.375.592	145.211
2000	9.563.458	148.793
2001	9.694.769	149.937
2002	9.797.965	150.987
2003	9.906.812	151.981
2004	10.015.425	152.991
2005	10.261.840	155.284
2006	10.387.408	156.453
2007	10.511.862	157.604
2008	10.590.169	160.824
2009	10.686.228	161.927
2010	10.444.526	160.962
2011	10.444.526	160.962

FONTE: SESA-PR

## 5.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – GUARAPUAVA



Municípios da Regional de Saúde

FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 5. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	446.684
1999	9.375.592	451.422
2000	9.563.458	432.996
2001	9.694.769	436.156
2002	9.797.965	439.025
2003	9.906.812	441.837
2004	10.015.425	444.594
2005	10.261.840	450.923
2006	10.387.408	454.162
2007	10.511.862	457.361
2008	10.590.169	456.664
2009	10.686.228	458.681
2010	10.444.526	441.070
2011	10.444.526	441.070

FONTE: SESA-PR



## 6.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – UNIÃO DA VITÓRIA



Municípios da Regional de Saúde  
FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 6. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	152.166
1999	9.375.592	154.309
2000	9.563.458	155.473
2001	9.694.769	157.051
2002	9.797.965	158.612
2003	9.906.812	160.067
2004	10.015.425	161.503
2005	10.261.840	164.801
2006	10.387.408	166.481
2007	10.511.862	168.137
2008	10.590.169	169.324
2009	10.686.228	170.597
2010	10.444.526	165.299
2011	10.444.526	165.299

FONTE: SESA-PR

## 7.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – PATO BRANCO



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 7. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	224.565
1999	9.375.592	224.642
2000	9.563.458	235.489
2001	9.694.769	236.625
2002	9.797.965	237.662
2003	9.906.812	238.720
2004	10.015.425	239.743
2005	10.261.840	242.047
2006	10.387.408	243.223
2007	10.511.862	244.406
2008	10.590.169	249.853
2009	10.686.228	251.107
2010	10.444.526	249.793
2011	10.444.526	249.793

FONTE: SESA-PR

## 8.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – FRANCISCO BELTRÃO



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 8. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	323.953
1999	9.375.592	323.606
2000	9.563.458	321.954
2001	9.694.769	320.645
2002	9.797.965	319.808
2003	9.906.812	318.846
2004	10.015.425	317.878
2005	10.261.840	315.634
2006	10.387.408	314.507
2007	10.511.862	313.370
2008	10.590.169	334.657
2009	10.686.228	335.640
2010	10.444.526	337.703
2011	10.444.526	337.703

FONTE: SESA-PR

## 9.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – FOZ DO IGUAÇU



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 9. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	365.123
1999	9.375.592	375.177
2000	9.563.458	379.391
2001	9.694.769	389.525
2002	9.797.965	397.072
2003	9.906.812	405.272
2004	10.015.425	413.462
2005	10.261.840	432.032
2006	10.387.408	441.519
2007	10.511.862	450.893
2008	10.590.169	450.166
2009	10.686.228	457.029
2010	10.444.526	388.795
2011	10.444.526	388.795

FONTE: SESA-PR

## 10.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – CASCAVEL



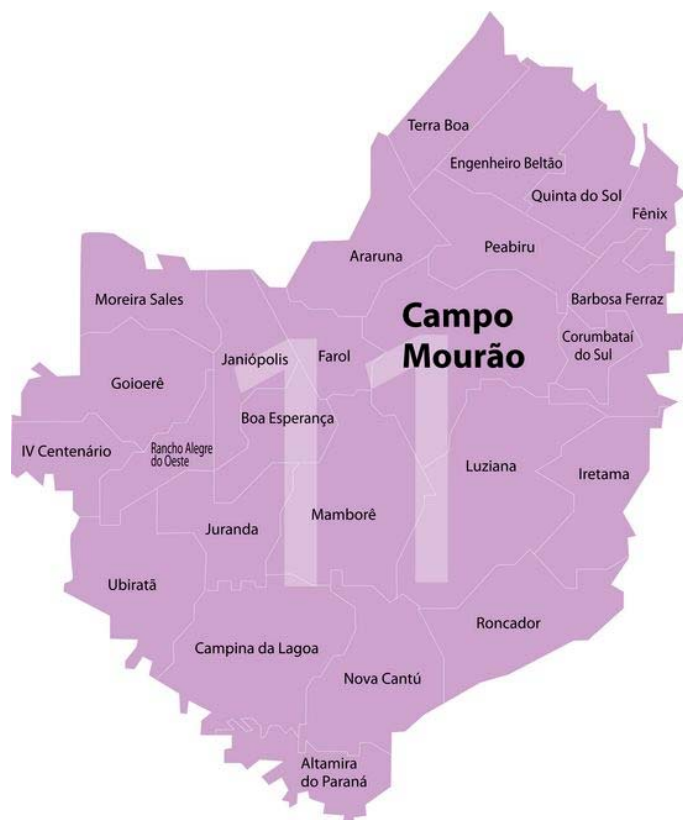
Municípios da Regional de Saúde  
FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 10. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	459.112
1999	9.375.592	461.900
2000	9.563.458	469.806
2001	9.694.769	473.869
2002	9.797.965	477.734
2003	9.906.812	481.402
2004	10.015.425	485.078
2005	10.261.840	493.390
2006	10.387.408	497.628
2007	10.511.862	501.851
2008	10.590.169	514.388
2009	10.686.228	518.501
2010	10.444.526	507.385
2011	10.444.526	507.385

FONTE: SESA-PR

## 11.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – CAMPO MOURÃO



Municípios da Regional de Saúde  
FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 11. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	342.755
1999	9.375.592	336.606
2000	9.563.458	346.648
2001	9.694.769	341.417
2002	9.797.965	338.057
2003	9.906.812	334.091
2004	10.015.425	330.106
2005	10.261.840	321.088
2006	10.387.408	316.507
2007	10.511.862	311.945
2008	10.590.169	339.321
2009	10.686.228	338.254
2010	10.444.526	334.125
2011	10.444.526	334.125

FONTE: SESA-PR

## 12.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – UMUARAMA



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 12. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	249.602
1999	9.375.592	244.822
2000	9.563.458	257.984
2001	9.694.769	254.684
2002	9.797.965	252.132
2003	9.906.812	249.374
2004	10.015.425	246.677
2005	10.261.840	240.511
2006	10.387.408	237.362
2007	10.511.862	234.251
2008	10.590.169	264.857
2009	10.686.228	265.321
2010	10.444.526	265.092
2011	10.444.526	265.092

FONTE: SESA-PR

### 13.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – CIANORTE



Municípios da Regional de Saúde  
FONTE: SESA-PR

#### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 13. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	122.517
1999	9.375.592	123.947
2000	9.563.458	125.219
2001	9.694.769	125.940
2002	9.797.965	126.597
2003	9.906.812	127.194
2004	10.015.425	127.830
2005	10.261.840	129.247
2006	10.387.408	129.965
2007	10.511.862	130.687
2008	10.590.169	140.930
2009	10.686.228	142.431
2010	10.444.526	142.433
2011	10.444.526	142.433

FONTE: SESA-PR



## 14.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – PARANAÍ



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 14. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	238.871
1999	9.375.592	238.358
2000	9.563.458	248.772
2001	9.694.769	249.372
2002	9.797.965	250.131
2003	9.906.812	250.754
2004	10.015.425	251.391
2005	10.261.840	252.822
2006	10.387.408	253.528
2007	10.511.862	254.256
2008	10.590.169	259.377
2009	10.686.228	260.181
2010	10.444.526	260.544
2011	10.444.526	260.544

FONTE: SESA-PR

## 15.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – MARINGÁ



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 15. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	613.120
1999	9.375.592	624.509
2000	9.563.458	632.898
2001	9.694.769	644.481
2002	9.797.965	653.509
2003	9.906.812	663.074
2004	10.015.425	672.602
2005	10.261.840	694.295
2006	10.387.408	705.322
2007	10.511.862	716.273
2008	10.590.169	705.768
2009	10.686.228	712.623
2010	10.444.526	733.404
2011	10.444.526	733.404

FONTE: SESA-PR

## 16.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – APUCARANA



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 16. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	285.096
1999	9.375.592	287.524
2000	9.563.458	297.287
2001	9.694.769	300.990
2002	9.797.965	319.078
2003	9.906.812	321.971
2004	10.015.425	324.852
2005	10.261.840	331.363
2006	10.387.408	334.680
2007	10.511.862	337.953
2008	10.590.169	343.505
2009	10.686.228	346.377
2010	10.444.526	346.972
2011	10.444.526	346.972

FONTE: SESA-PR

## 17.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – LONDRINA



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 17. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	730.662
1999	9.375.592	741.603
2000	9.563.458	768.091
2001	9.694.769	778.570
2002	9.797.965	787.464
2003	9.906.812	813.792
2004	10.015.425	822.556
2005	10.261.840	825.769
2006	10.387.408	836.147
2007	10.511.862	846.428
2008	10.590.169	866.419
2009	10.686.228	873.898
2010	10.444.526	871.267
2011	10.444.526	871.267

FONTE: SESA-PR

## 18.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – CORNÉLIO PROCÓPIO



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 18. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	260.788
1999	9.375.592	259.044
2000	9.563.458	252.278
2001	9.694.769	250.930
2002	9.797.965	250.027
2003	9.906.812	231.619
2004	10.015.425	230.818
2005	10.261.840	245.560
2006	10.387.408	244.370
2007	10.511.862	243.178
2008	10.590.169	233.007
2009	10.686.228	232.703
2010	10.444.526	225.961
2011	10.444.526	225.961

FONTE: SESA-PR

## 19.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – JACAREZINHO



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 19. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	261.828
1999	9.375.592	260.845
2000	9.563.458	271.681
2001	9.694.769	271.594
2002	9.797.965	271.729
2003	9.906.812	271.755
2004	10.015.425	271.792
2005	10.261.840	271.851
2006	10.387.408	271.869
2007	10.511.862	271.897
2008	10.590.169	280.262
2009	10.686.228	280.913
2010	10.444.526	278.111
2011	10.444.526	278.111

FONTE: SESA-PR

## 20.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – TOLEDO



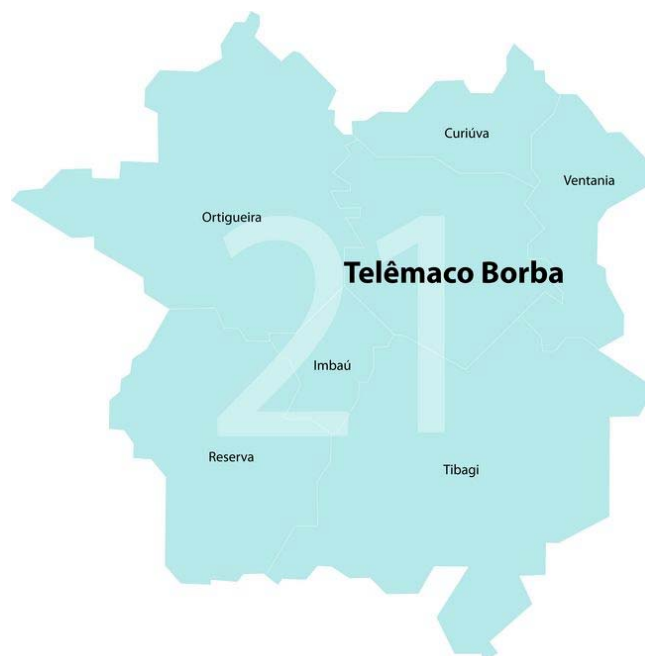
Municípios da Regional de Saúde  
FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 20. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	316.382
1999	9.375.592	317.905
2000	9.563.458	322.137
2001	9.694.769	322.320
2002	9.797.965	322.487
2003	9.906.812	322.638
2004	10.015.425	322.811
2005	10.261.840	323.173
2006	10.387.408	323.365
2007	10.511.862	323.537
2008	10.590.169	354.068
2009	10.686.228	357.046
2010	10.444.526	358.660
2011	10.444.526	358.660

FONTE: SESA-PR

## 21.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – TELÊMACO BORBA



Municípios da Regional de Saúde  
 FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 21. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	156.736
1999	9.375.592	158.306
2000	9.563.458	159.267
2001	9.694.769	160.157
2002	9.797.965	161.047
2003	9.906.812	161.865
2004	10.015.425	162.694
2005	10.261.840	164.565
2006	10.387.408	165.517
2007	10.511.862	166.466
2008	10.590.169	175.803
2009	10.686.228	177.330
2010	10.444.526	172.922
2011	10.444.526	172.922

FONTE: SESA-PR



## 22.<sup>a</sup> REGIONAL DE SAÚDE – IVAIPORÃ



Municípios da Regional de Saúde  
FONTE: SESA-PR

### POPULAÇÃO DA REGIONAL DE SAÚDE

ANO	POPULAÇÃO TOTAL DO PR	POPULAÇÃO DA 22. <sup>a</sup> RS
1998	9.258.813	169.842
1999	9.375.592	166.157
2000	9.563.458	169.363
2001	9.694.769	165.538
2002	9.797.965	147.572
2003	9.906.812	144.689
2004	10.015.425	141.828
2005	10.261.840	135.357
2006	10.387.408	132.038
2007	10.511.862	128.764
2008	10.590.169	147.188
2009	10.686.228	146.384
2010	10.444.526	139.337
2011	10.444.526	139.337

FONTE: SESA-PR

## **PRODUÇÃO CIENTÍFICA**

**ANÁLISE DO IMPACTO DA INTRODUÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA  
CONJUGADA 10 VALENTE SOBRE OS CASOS DE MENINGITE  
PNEUMOCÓCICA NO ESTADO DO PARANÁ**

Autores: Tatiane Emi Hirose, Eliane Mara Cesario Pereira Maluf, Cristina de Oliveira Rodrigues

Artigo submetido ao corpo editorial do Jornal de Pediatria em 28/02/2014.

## RESUMO

**Objetivos:** avaliar o impacto da introdução da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no calendário vacinal no Paraná sobre os casos de meningite pneumocócica.

**Método:** estudo observacional, analítico transversal, com coleta de dados retrospectiva da série histórica dos casos de meningite pneumocócica ocorridos no Estado do Paraná, notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação, no período de 1998 a 2011. Foram analisados um total de 1339 casos de meningite pneumocócica e comparados os 1205 casos do período pré-vacina (1998 a 2009) com os 134 do período pós-vacina (2010 a 2011). A análise estatística descritiva e comparativa (teste qui-quadrado) foi realizada no software de estatística JMP 5.1.2 e no Programa EPI INFO 6. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (Hospital do Trabalhador).

**Resultados:** Observou-se redução significativa das taxas de incidência médias e mortalidade na população geral. A análise dos casos nos períodos pré e pós-vacina nas faixas etárias contempladas pela vacinação (menores de 2 anos), mostrou reduções significativas dos coeficientes de incidência (6,01 casos/100.000 para 2,49 casos/100.000 habitantes), mortalidade (1,85 casos/100.000 habitantes para 0,47 casos/100.000 habitantes), enquanto que a letalidade média não apresentou variação significativa.

**Conclusão:** Mesmo com um tempo reduzido de uso, a vacina pneumocócica conjugada 10 valente já apresentou um impacto relevante na diminuição dos coeficientes de incidência e mortalidade dos casos de meningite entre os lactentes.

**Palavras-chave:** Streptococcus pneumoniae, meningite pneumocócica, doença pneumocócica invasiva, vacinas.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the impact of the introduction of the 10 valent pneumococcal conjugate vaccine in the immunization schedule in Parana on cases of pneumococcal meningitis. **Method:** Observational study, cross sectional, retrospective data collection with the historical series of cases of pneumococcal meningitis in the State of Paraná, notified to the Information System for Notifiable Diseases in the period 1998-2011. A total of 1339 cases of pneumococcal meningitis were analyzed and compared in 1205 cases from the pre-vaccine (1998-2009) with 134 post-vaccine period (2010-2011). Descriptive and comparative statistical analysis (chi-square test) was performed using the statistical software JMP 5.1.2 and EPI INFO 6 program. The study was approved by the Ethics and Human Research of the State Department of Health of Paraná/ Hospital do Trabalhador. **Results:** A significant reduction in mean incidence rates and mortality in the general population was found. The analysis of the cases pre-and post-vaccination in the age groups covered by vaccination (under 2 years), showed significant reductions in incidence rates (6.01 to 2.49 cases per 100,000 cases per 100,000 population), mortality (1.85 cases per 100,000 population to 0.47 cases per 100,000 population), while the average mortality did not change significantly. **Conclusion:** Even with a short time of use, the 10 valent pneumococcal conjugate vaccine has already made a significant impact in reducing the rate of incidence and mortality of cases of meningitis among infants.

**Keywords:** Streptococcus pneumoniae, pneumococcal meningitis, pneumococcal disease, vaccines.

## INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) pode ser encontrado na mucosa da nasofaringe e orofaringe de seres humanos saudáveis e tem importância por sua morbidade e mortalidade relacionada a doenças como meningite, pneumonia, septicemia, entre outras<sup>1</sup>. No Brasil é considerado o segundo agente causador de meningites bacterianas, após a *Neisseria meningitidis*<sup>2</sup>.

A prevenção da doença pneumocócica baseia-se principalmente na imunização ativa. São identificados 93 sorotipos do pneumococo<sup>3</sup>, de acordo com a antigenicidade e imunogenicidade da cápsula polissacarídica, principal fator de virulência da bactéria. Os antígenos polissacarídeos induzem resposta imunológica sorotipo-específica, tendo grande utilidade para composição das vacinas pneumocócicas. A vacina 23 valente constitui-se de polissacarídeos capsulares purificados de 23 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae*, produz resposta imunológica timo-independente e por isso é indicada apenas para maiores de 2 anos de idade. Quando os polissacarídeos são conjugados individualmente a carreadores proteicos há melhora na imunogenicidade, pois são capazes de desencadear resposta imunológica de memória (timo-dependente), podendo ser administradas para crianças menores de 2 anos de idade, principal faixa etária acometida por doença pneumocócica invasiva<sup>1, 4, 5</sup>.

As vacinas pneumocócicas conjugadas liberadas por agências reguladoras e atualmente comercializadas no Brasil são a 10 valente e a 13 valente, que protegem contra 10 e 13 sorotipos de pneumococo, respectivamente. A vacina pneumocócica conjugada 10 valente passou a fazer parte do calendário do Programa Nacional de Imunização (PNI) a partir de 2010 para crianças menores de 24 meses. A vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente é disponibilizada pelos Centros de Referências de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para pacientes acima de dois anos de idade que apresentem condições de risco para doença pneumocócica invasiva e para idosos acima de 60 anos institucionalizados<sup>6</sup>.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o impacto da introdução da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no calendário do PNI, sobre os indicadores epidemiológicos e sorotipos das meningites pneumocócicas no Estado do Paraná.

## MÉTODOS

Estudo observacional, transversal, com coleta de dados retrospectiva da série histórica dos casos de meningite causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, comprovados laboratorialmente, ocorridos no Estado do Paraná e notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2011.

A análise dos casos de meningite pneumocócica foi realizada comparando-se os períodos de acordo com a introdução da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no PNI. O período pré-vacina contemplou os anos de 1998 a 2009 e o período pós-vacina, os anos de 2010 e 2011.

Os indicadores utilizados para a análise dos casos ao longo dos anos ou nos períodos pré e pós-vacina, baseados nos dados populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foram os seguintes:

- Taxa de incidência média: (média do número de casos de meningite no período/ população mediana do período) \* 100.000
- Taxa de mortalidade média: (média do número de óbitos por meningite pneumocócica no período/ população mediana do período) \* 100.000
- Letalidade média: (média do número de óbitos por meningite pneumocócica no período/média do número de casos de meningite pneumocócica no período) \* 100

Para a análise geral dos casos foi utilizada a mediana da população de 1998 a 2011. Para a análise dos casos do período pré-vacina utilizou-se a mediana da população de 1998 a 2009 e para o período pós-vacina, a média das populações de 2010 e 2011.

Os dados foram registrados em planilha do Microsoft Excel 2010, conferidos e exportados para os softwares de estatística JMP Statistical Discovery Software 5.1.2 e Programa EPI INFO 6. A estimativa de diferença entre variáveis categóricas foi realizada pelo teste de qui-quadrado, com um nível mínimo de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná/ Hospital do Trabalhador em 26 de agosto de 2010, processo N.º 218/2010.

## RESULTADOS

Entre janeiro de 1998 e dezembro de 2011 foram notificados ao SINAN 1354 casos de meningite pneumocócica no estado do Paraná. Desta população foram excluídos 15 casos devido à incoerência de informações e duplicidade de notificações, totalizando 1339 casos, sendo 1205 no período pré-vacina e 134 no pós-vacina.

A distribuição dos casos de acordo com a faixa etária nos dois períodos encontra-se na tabela 1. Analisando os períodos pré-vacina e pós-vacina, percebe-se uma redução de 54% na frequência dos casos na faixa etária menor de 1 ano (de 26,1% para 11,9%, respectivamente).

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA ENTRE OS PERÍODOS PRÉ (1998-2009) E PÓS-VACINA (2010-2011) SEGUNDO FAIXA ETÁRIA - PARANÁ - 1998-2011

FAIXA ETÁRIA (anos)	PRÉ-VACINA		PÓS-VACINA	
	n	%	N	%
< 1	314	26,1	16	11,9
1-4	156	12,9	20	14,9
5-9	102	8,5	15	11,2
10-14	86	7,1	9	6,7
≥15	543	45,1	74	55,2
TOTAL	1201	100,0	134	100,0
Casos/ano	100		67	

FONTE: O autor (2014)

NOTA: 4 casos sem dados de idade no período pré-vacina.

### 1. Avaliação dos indicadores epidemiológicos nos períodos pré e pós-vacina

Comparando os indicadores epidemiológicos entre os dois períodos estudados na população geral, encontrou-se diminuição significativa dos mesmos. A taxa de incidência média apresentou redução de 36,7% (1,01 casos/100.000 habitantes para 0,64 casos/100.000 habitantes) ( $p < 0,01$ ) e a taxa de mortalidade média reduziu 65,5%, de 0,29 casos/100.000 habitantes para 0,10 casos/100.000 habitantes ( $p < 0,01$ ).

Analisando o perfil dos indicadores entre os períodos pré e pós-vacina especificamente na população de menores de 2 anos, observou-se reduções significativas nas taxas de incidência e taxas de mortalidade médias (tabela 2). A taxa de incidência média reduziu 58,5% (6,01 casos/100.000 para 2,49 casos/100.000 habitantes) ( $p < 0,01$ ), e taxa de mortalidade média reduziu 76,6% (1,85 óbitos/100.000 habitantes para 0,47 óbitos/100.000 habitantes) ( $p < 0,01$ ). Resultados semelhantes

foram obtidos na análise realizada na faixa etária de menores de 1 ano e entre 1 e 2 anos. Embora as taxas de letalidade também tenham sofrido reduções entre os dois períodos, as diferenças observadas não foram estatisticamente significativas.

TABELA 2 - INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS PARA MENINGITE PNEUMOCÓCICA EM MENORES DE 2 ANOS - PARANÁ - 1998-2011

COEFICIENTES	PRÉ-VACINA	PÓS-VACINA	<i>p</i>
< 1 ano			
Taxa de incidência média (casos/100.000)	14,46	5,53	< 0,001
Taxa de mortalidade média (óbitos/100.000)	4,47	1,04	< 0,001
Taxa de letalidade média (%)	30,9	18,8	0,45
1-2 anos			
Taxa de incidência média (casos/100.000)	1,79	0,9	< 0,001
Taxa de mortalidade média (óbitos/100.000)	0,55	0,18	< 0,001
Taxa de letalidade média (%)	30,8	20	0,99
< 2 anos			
Taxa de incidência média (casos/100.000)	6,01	2,49	< 0,001
Taxa de mortalidade média (óbitos/100.000)	1,85	0,47	< 0,001
Taxa de letalidade média (%)	30,87	19,05	0,25

FONTE: O autor (2014)

## 2. Distribuição dos sorotipos identificados nos períodos pré e pós-vacina

No período pré-vacina, 46,3% (558/1205) dos casos foram sorotipados. Destes, 58,1% correspondia a casos cujo sorotipo do pneumococo estava incluído na vacina conjugada 10 valente (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). No período pós-vacina, 45,5% (61/134) dos casos foram sorotipados, dentre os quais 47,5% foram causados por sorotipos incluídos na vacina. Quando se considera a possível proteção cruzada entre os sorotipos 6A e 6B, encontramos nos períodos pré e pós-vacina a identificação de 62,2% e 52,5%, respectivamente, dos sorotipos incluídos na vacina 10 valente.

Na análise dos sorotipos mais frequentes entre os períodos, na população geral, percebeu-se aumento da frequência dos casos com sorotipo 3, 10A e 4 no período pós vacina, sendo que os dois primeiros sorotipos não estão incluídos na vacina conjugada 10 valente.



### 3. Distribuição dos sorotipos na faixa etária menor que 2 anos

A análise dos casos sorotipados na faixa etária menor de 2 anos (contemplada pela vacina distribuída pelo PNI), demonstrou que dentre os 202 casos avaliados (187 no pré-vacina e 15 no pós-vacina), o percentual de casos sorotipados causados por sorotipos incluídos na vacina conjugada 10 valente reduziu de 75,9% para 46,7% entre os períodos pré e pós vacina. Considerando apenas a faixa etária de 12-23 meses, a redução foi mais importante (de 73,9% para 20%). A comparação entre os períodos pré e pós-vacina nos menores de 2 anos, com a ampliação da proteção cruzada do sorotipo 6A, mostra redução significativa dos casos cujos sorotipos estão incluídos na vacina (de 80,7% para 53,3%,  $p = 0,03$ ) (tabela 3).

TABELA 3 - COBERTURA DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10 VALENTE NOS PERÍODOS PRÉ E PÓS-VACINA SEGUNDO IDADE - PARANÁ - 1998-2011

	PRÉ-VACINA (%)	PÓS-VACINA (%)	<i>P</i>
< 12 MESES			
10 valente	76,6	60,0	0,42
proteção cruzada	80,90	60,0	0,14
12-23 MESES			
10 valente	73,9	20,0	0,05
proteção cruzada	80,4	40,0	0,24
< 24 MESES			
10 valente	75,9	46,7	0,03
proteção cruzada	80,7	53,3	0,03

FONTE: O autor (2014)

NOTA: proteção cruzada com sorotipo 6 A.

## DISCUSSÃO

A análise dos possíveis efeitos da introdução da vacina conjugada 10 valente no calendário vacinal do Brasil deve ser feita de forma criteriosa. A vacina pneumocócica conjugada 10 valente foi introduzida na imunização de rotina no Brasil de março a setembro de 2010<sup>6</sup>.

No presente estudo, comparando o período pré-vacinal (1998-2009) com o pós-vacinal (2010 e 2011), mesmo incluindo o ano de 2010, período ainda de transição no qual os municípios foram implantando a vacina pneumocócica progressivamente nas unidades de saúde, encontrou-se redução de 54% de casos de meningite em menores de 1 ano. Ao analisar a população geral, as taxas de incidência e de mortalidade médias apresentaram redução de 36,7% e 65,5%,

respectivamente. Para a faixa etária contemplada pela vacina, ou seja, menores de 2 anos, também foram observadas reduções significativas das taxas de incidência e de mortalidade médias (redução de 58,5% e 76,6%, respectivamente).

Desde o Kaiser Permanent Study Center, estudos têm demonstrado os benefícios do uso de vacinas pneumocócicas conjugadas<sup>7,8</sup>. Para a vacina pneumocócica conjugada 7 valente (não mais comercializada) observou-se eficácia de 97% contra doenças pneumocócicas invasivas causadas por sorotipos vacinais e de 89% contra as doenças pneumocócicas invasivas no geral. O impacto desta vacina foi evidenciado pela redução das doenças invasivas de 79% a 100% e nos casos de visitas médicas por otite média aguda, com impacto de 13% a 43%<sup>9</sup>. Com relação à vacina pneumocócica conjugada 10 valente, Afonso *et al.* encontraram reduções significativas nas hospitalizações por pneumonia em Belo Horizonte, Curitiba e Recife, após sua introdução no calendário vacinal brasileiro<sup>10</sup>. Tal vacina também se mostrou efetiva em estudos da Finlândia<sup>11</sup> e de Quebec<sup>12</sup>, com reduções das taxas de incidência de doenças pneumocócicas invasivas. Embora o período pós-vacinal no Brasil compreenda um intervalo de tempo ainda pequeno, com cobertura vacinal para 3 doses no 1.º ano de vida de 35,36% em 2010, chegando a 94,19% em 2011<sup>13</sup>, pode-se observar redução dos indicadores epidemiológicos, fato que vem de encontro aos estudos que apontam benefícios com uso de vacinas pneumocócicas conjugadas em até 15 meses após sua introdução<sup>12,14</sup>. O impacto do uso da vacina e benefícios indiretos com o “efeito de rebanho”, ou seja, diminuição de casos em não vacinados pela redução de colonização nasofaríngea e transmissão de sorotipos vacinais por crianças vacinadas<sup>15</sup>, seriam muito precoces nessa fase da análise. Espera-se dados compatíveis aos encontrados nos estudos de efetividade com a introdução da vacina pneumocócica conjugada 7 valente, em que os efeitos indiretos foram responsáveis por redução de 19% a 62% na incidência geral de casos de doença pneumocócica invasiva em maiores de 18 anos, e de 81% a 92% de casos relacionados a sorotipos vacinais na mesma faixa etária<sup>9</sup>.

Quando foram comparados os principais sorotipos de pneumococos identificados nos casos de meningite desta pesquisa com os sorotipos incluídos nas vacinas conjugadas 10 valente, observou-se uma taxa mais baixa (pré vacina 58,1%) com relação a outros estudos relatados. No entanto, considerando-se a possível proteção cruzada entre os sorotipos 6A e 6B, teríamos nos períodos pré vacina a identificação de 62,2%.

Taxas encontradas no Brasil foram de 77,6 % para a vacina conjugada 10 valente e de 86% para a vacina conjugada 13 valente para doenças pneumocócicas invasivas<sup>16,17</sup>; dados da África apontam taxas de 70% a 84% para a vacina conjugada 10 valente e de 79% a 88% para a vacina conjugada 13 valente<sup>18</sup>. Para meningite, as coberturas das vacinas conjugadas 10 e 13 valente seriam de 82,8% e 94,2%, respectivamente<sup>2</sup>.

Neste estudo, comparando os períodos pré e pós a introdução da vacina conjugada 10 valente no calendário de imunizações brasileiro, observou-se uma redução significativa das taxas de sorotipos incluídos na vacina como causadores de doenças na faixa etária abaixo de 2 anos (80,7% para 53,3%), o que poderia ser justificado pela utilização de rotina de tal imunobiológico.

Fazendo uma projeção comparando a cobertura das vacinas pneumocócicas conjugadas disponíveis no Brasil, observa-se melhor cobertura (sorotipos incluídos nas vacinas coincidentes com os isolados no Estado) com a 13 valente em relação a 10 valente, tanto no período pré-vacina (69,2% e 58,1%, respectivamente,  $p < 0,01$ ) quanto no pós-vacina (68,9% e 47,5%, respectivamente,  $p = 0,017$ ). Se a cobertura da vacina 10 valente fosse estendida com a proteção cruzada do sorotipo 6A, essa diferença não se manteria no período pós-vacina (13 valente: 68,9% e 10 valente: 52,5%,  $p = 0,06$ ), apenas no pré-vacina (13 valente: 69,2% e 10 valente: 62,2%,  $p = 0,01$ ).

O efeito de substituição de sorotipos, conhecido como *replacement*, ou seja, aumento de casos por sorotipos não incluídos nas vacinas conjugadas por redução da circulação dos sorotipos vacinais em uma população vacinada<sup>19</sup> parece ser muito precoce, além do fato de que flutuações na frequência dos sorotipos podem acontecer sem a necessidade de pressão seletiva de vacinas<sup>20</sup>. No presente estudo, observou-se um aumento do número de casos no período pós-vacina pelos sorotipos 3 e 10A, não incluídos na vacina conjugada 10 valente. Na Europa e Estados Unidos, após a utilização da vacina pneumocócica conjugada 7 valente, os principais sorotipos não vacinais encontrados em doenças pneumocócicas invasivas foram 1, 3, 7F, 15, 19A, 27F e 33F<sup>21</sup>.

A análise dos casos de meningite pneumocócica nos períodos pré e pós-vacina mostrou redução dos casos na faixa etária menor de 1 ano, reduções significativas dos coeficientes de incidência e mortalidade gerais e dos mesmos coeficientes nas faixas etárias contempladas pela vacina. As coberturas das vacinas pneumocócicas

nos casos de meningite mostraram-se menores que a descrita na literatura, mas com redução dos sorotipos vacinais no período pós vacina.

A vigilância permanente dos casos de meningite pneumocócica, bem como dos sorotipos mais prevalentes permite a escolha das vacinas conjugadas mais adaptadas à região geográfica e sua população.

## **AGRADECIMENTOS**

Nossos agradecimentos à equipe de funcionários do Departamento de Vigilância Epidemiológica (DEVE), Divisão de Vigilância de Doenças Transmissíveis (DVVTR) da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, em particular à Sra. Marlene Sera Wille pela colaboração com os dados disponíveis.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. VIEIRA, A. C.; GOMES, M. C.; FILHO, M. R.; FILHO, J. E.; BELLO, E. J. M.; FIGUEIREDO, R. B. Streptococcus pneumoniae: a study of strains isolated from cerebrospinal fluid. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p. 71-78, 2007.
2. ALVARES, J. R.; MANTESE, O. C.; PAULA, A. de.; WOLKERS, P. C. B.; ALMEIDA, V. V. P.; ALMEIDA, S. C. G.; GUERRA, M. L. L. S.; BRANDILEONE, M. C. de C. Prevalence of pneumococcal serotypes and resistance to antimicrobial agents in patients with meningitis, ten-year analysis. *Braz. J. Infect Dis*, v. 15, n. 1, p. 22-27, 2011.
3. SANTOS, S. R. dos.; PASSADORE, L. F.; TAKAGI, E. H.; FUJII, C. M.; YOSHIOKA, C. R..M.; GILIO, A. E.; MARTINEZ, M. B. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolated from patients with invasive pneumococcal disease in Brazil before and after ten-pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Vaccine* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.042>.
4. MANTESE, O. C.; PAULA, A.; MORAES, A. B.; MOREIRA, T. A.; GUERRA, M. L. L. S.; BRANDILEONE, M. C. C. Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do Streptococcus pneumoniae. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 537-42, 2003.
5. MANTESE, O. C.; PAULA, A. de.; ALMEIDA, V. V. P.; AGUIAR, P. A. D. F. de.; WOLKERS, P. C. B.; ALVARES, J. R.; ALMEIDA, S. C. G.; GUERRA, M. L. L. S.; BRANDILEONE, M. C. de C. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 85, n. 6, p. 495-502, 2009.

6. BRASIL, Ministério da Saúde, Coordenação de Imunizações e Auto-Suficiência em Imunobiológicos, Secretaria de Vigilância à Saúde, Programa Nacional de imunizações. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. Brasília, 2006.
7. BRUCE, M. G.; DEEKS, S. L.; ZULZ, T.; BRUDE, D.; NAVARRO, C.; LOVGREN, M.; JETTE, L.; KRISTINSSON, K.; SIGMUNDSDOTTIR, G.; JENSEN, K. B.; LOVOLL, O.; NUORTI, J. P.; HERVA, E.; NYSTEDT, A.; SJOSTEDT, A.; KOCH, A.; HENNESSY, T. W.; PARKINSON, A. J. International circumpolar surveillance system for invasive pneumococcal disease, 1999-2005. *Emerging Infectious Diseases*, v. 14, n. 1, p. 25-33, 2008.
8. KAPLAN, S. L.; BARSON, W. J.; LIN, P. L.; ROMERO, J. R.; BRADLEY, J. S.; TAN, T. Q.; HOFFMAN, J. A.; GIVNER, L. B.; MASON JR, E. O. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 32, n. 3, p. 203-207, 2013.
9. FITZWATER, S, P.; CHANDRAN, A.; SANTOSHAM, M.; JOHNSON, H. L. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 31, n. 5, 2012.
10. AFONSO, E. T.; MINAMISAVA, R.; BIERRENBACH, A. L.; ESCALANTE, J. J. C.; ALENCAR, A. P.; DOMINGUES, C. M.; MORAIS-NETO, O. L.; TOSCANO, C. M.; ANDRADE, A. L. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 19, n. 4, 2013.
11. PALMU, A. A.; JOKINEN, J.; BORYS, D.; NIEMINEN, H.; RUOKOKOSKI, E.; SIIRA, L.; PUUMALAINEN, T.; LOMMEL, P.; HEZAREH, M.; MOREIRA, M.; SCHUERMAN, L.; KILPI, T. M. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD—CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomized trial. *Lancet*, v. 381, n. 9862, p. 214-22, 2013.
12. DE WALS, P.; LEFEBVRE, B.; DEFAY, F.; DECEUNINCK, G.; BOULIANNE, N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD – CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*, v. 30, n. 45, p. 6416-20, 2012.
13. DATASUS. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Acesso em 15/08/2013.
14. MILLER, E.; VAN HOEK, A.J.; CHOI, Y. H.; TROTTER, C.; JIT, M. The cost-effectiveness of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for infants in England. *Vaccine*, v. 30, n. 50, p. 7205-13, 2012.
15. MENEZES, A. P. de. O.; CAMPOS, L. C.; SANTOS, M. S. dos.; AZEVEDO, J.; SANTOS, R. C. N. dos.; CARVALHO, M da. G. S.; BEALL, B. W.; MARTIN, S. W.; SALGADO, K.; REIS, M. G.; KO, A. I.; REIS, J. N. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* prior to introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil, 2000-2007. *Vaccine*, v. 29, p. 1139-1144, 2011.

16. CASTAÑEDA, E.; AGUDELO, C. I.; REGUEIRA, M.; CORSO, A.; BRANDJ. M.; ECHANIZ-AVILES, G.; ILEONE, M. C. de C.; BRANDÃO, A. P.; MALDONADO, A.; HORMAZABAL, J. C.; MARTINEZ, I. T.; LLANES, R.; SÁNCHEZ, J.; FERIS, J. M.; CARNALLA-BARAJAS, M. N.; TERRAZAS, M. G. V.; MONROY, I. H.; CHAMORRO, G.; WEILER, N.; CAMOU, T.; GABARROT, G. G.; SPADOLA, E.; PAYARES, D.; GABASTOU, J. M.; DI FABIO, J. L.; LA HOZ, F. de. Laboratory-based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 latin american countries. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 28, n. 9, 2009.
17. ANDRADE, A. L.; OLIVEIRA, R.; VIEIRA, M. A.; MINAMISAVA, R.; PESSOA JR, V.; BRANDILEONE, M. C. C.; ALVES, S. L. A.; ALFIERI, F.; PAGLIARINI, R.; MORAES, J. C.; GRAY, S.; RODGERS, G. L. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*, v. 30, p. 1901-1909, 2012.
18. MUDHUNE, S.; WAMAE, M. Report on invasive disease and meningitis due to *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* from the network for surveillance of pneumococcal disease in the east African region. *Clinical Infectious Diseases*, v. 48, p. s147-52. 2009.
19. BRANDILEONE, M. C de C., KFOURI, R. de A. Doenças pneumocócicas. In: NETO, V.A. (Ed.). *Atualizações, orientações e sugestões sobre Imunizações*. São Paulo: Segmento Farma, 2011, p. 340-358.
20. PIREZ, M. C.; ALGORTA, G.; CEDRÉS, A.; SOBRERO, H.; VARELA, A.; GIACHETTO, G.; MONTANO, A. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 30, n. 8, p. 669-674, 2011.
21. MARTÍNEZ, F. G.; GÓMEZ, M. L. N.; LOZANO, J. S.; SEBASTÍAN, M. M. S.; FERNÁNDEZ, R. R.; SANCHÉZ, M. G.; MANSILLA, E. C.; MATOS, T. H. S. Serotipos no vacunales emergentes causantes de enfermedad neumocócica invasora em la era de la vacuna 7-valente. *Anales de Pediatría (Barc)*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.05.003>