UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

**Doença meningocócica invasiva nas capitais da
Região Sul do Brasil: características e tendências**

Eliana Tiemi Masuda

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Linha de pesquisa: Epidemiologia das doenças, dos agravos à saúde e de seus determinantes.

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

Co-orientadora: Profa. Dra. Karin Regina Luhm

São Paulo

2018

Doença meningocócica invasiva nas capitais da Região Sul do Brasil: características e tendências

Eliana Tiemi Masuda

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Linha de pesquisa: Epidemiologia das doenças, dos agravos à saúde e de seus determinantes.

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

Co-orientadora: Profa. Dra. Karin Regina Luhm

São Paulo

2018

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

Este trabalho contou com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Bolsa de doutorado.

Dedicatória

Ao meu querido Francisco, pelo seu companheirismo, pelo abrigo de seus braços quando precisei e pelos incentivos nas realizações dos meus objetivos.

Aos meus pais Satoru e Luiza, que mesmo à distância, sempre me incentivaram com amor e confiança nas direções do meu futuro.

Aos meus queridos irmãos Alexandre e Eduardo e queridas cunhadas Heloísa e Juliana, pelos ótimos momentos em família e pelo apoio quando precisei. Sem esquecer de dedicar à mais nova integrante da família, minha querida sobrinha Lelê, pelos momentos de muitas alegrias e fofuras que me proporcionou nesse período.

E à querida Bukinha, pela companhia nos momentos de concentração e descontração da Tese.

Agradecimentos

Ao professor Eliseu Alves Waldman, pela orientação presente nos quatro anos de doutorado e pela paciência e bom humor em seus ensinamentos. Sem esquecer de agradecer-lo pela amizade e pelas boas risadas.

À professora Karin Regina Luhm, pela orientação com sugestões pertinentes, pelo auxílio na realização da Tese e pelo carinho.

Aos “filhos do Eliseu”: Priscila, Mônica Teixeira, Cris, Kleydson e em especial Jaqueline e Rodrigo, pela divertida companhia na sala e no bandejão e pela boa amizade.

Aos amigos Vinícius, Sayuri, e Júlia, pela amizade dentro e fora da FSP, pelos momentos de confiança e pela força em tempos de desânimo.

Às amigas Edlaine, Shirley, Sandra, Bruna, Kênia, Alessandra e Walkiria, pela amizade carinhosa e verdadeira e pelos encontros divertidos, apesar da correria do dia-a-dia.

Aos membros da banca: Dirce Maria Trevisan Zanetta, Ana Paula Sayuri Sato, Marta Heloísa Lopes, Monica Tilli Reis Pessoa Conde e Gizelton Pereira Alencar, que me receberam gentilmente para discutir e sugerir melhorias na Tese.

À Juliane Oliveira da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba por ter apoiado a pesquisa em Curitiba.

Aos pesquisadores Maria Cecília Outeiro Gorla e Ana Paula Silva de Lemos do Instituto Adolfo Lutz e Christian de Alencar Siebra do Laboratório Central do Paraná por terem cedido, gentilmente, os dados laboratoriais de Curitiba.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me apoiaram nesta pesquisa.

Em especial aos pacientes do estudo, pois sem eles essa história não poderia ser contada.

Masuda ET. Doença meningocócica invasiva nas capitais da Região Sul do Brasil: características e tendências. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2018.

RESUMO

Objetivos: Analisar a tendência, descrever mudanças no comportamento da doença meningocócica invasiva (DMI) e estimar o impacto da vacina conjugada do meningococo C (VCMC) nas capitais da região Sul do Brasil, no período de 1991 a 2015, assim como, investigar as características sociodemográficas, econômicas e de intervenções tecnológicas associadas aos casos pertencentes a *cluster* da doença no município de Curitiba (PR), no período de 2001 a 2014. **Métodos:** As áreas de estudo englobaram as capitais da Região Sul do Brasil: Curitiba (PR), Florianópolis (SC) e Porto Alegre (RS), a população de estudo abrangeu os casos de DMI notificados entre 1991 a 2015 à vigilância da doença e residentes nessas capitais. A definição de caso adotada foi a padronizada pelo Ministério da Saúde. As fontes de dados foram: vigilância da DMI, o Instituto Adolfo Lutz, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e o Instituto de Pesquisa e Planejamento Urbano de Curitiba. A tendência da incidência e mortalidade da DMI foi determinada pelo modelo de regressão polinomial. A intensidade e a direção da relação linear entre a taxa de incidência e os indicadores socioeconômicos, de saúde e sorogrupo foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. O impacto da VCMC foi estimado pela Fração Prevenida na População, comparando as taxas de incidência de 2012 e 2015 com as de 2009. Investigou-se os potenciais fatores associados a casos pertencentes a *cluster* no período de 2001 a 2014 por meio das estimativas de *odds ratio* não ajustada e ajustadas pela regressão logística múltipla não condicional, com os respectivos intervalos de confiança de 95%. **Resultados:** No período de estudo, a DMI apresentou três comportamentos distintos nas capitais da região sul: i) epidêmico na década de 1990, ii) declínio das taxas na década de 2000, antes da introdução da VCMC na rotina de imunização e, iii) estacionário com taxas baixas entre 2011 e 2015, sob a influência da VCMC. Observamos nesses períodos a influência de fatores biológicos, socioeconômicos e de saúde na incidência dessas capitais. No estudo mais detalhado em Curitiba, apresentou-se associado aos casos pertencentes a *cluster*, ajustados no tempo e pela idade, residir em bairros de baixa renda (OR: 2,3, IC95%:1,1-4,5). O sorogrupo predominante foi o B com 65,4%, seguida pelo C com 24,5% e 8,3% pelo W.

Possivelmente, em virtude da baixa incidência do sorogrupo C, não se verificou a redução na incidência total da DMI, nestas capitais. Entretanto, no período posterior a VCMC, os casos pelo sorogrupo C foram raros ou zerados na faixa etária destinada a vacinação em Curitiba e Florianópolis. Em Porto Alegre foram registrados casos pelo sorogrupo C na faixa etária vacinada e o sorogrupo W se destacou. **Conclusão:** A partir do início desse século houve declínio expressivo da incidência da DMI nas capitais da região Sul do país, antes mesmo da introdução da vacina, aproximando-se das taxas de DMI encontradas em países de elevada renda. Tais resultados são consistentes, com trabalhos que mostram uma associação da DMI com as condições de vida e grau de desenvolvimento das populações.

Palavras chave: Doença meningocócica invasiva; *Neisseria meningitidis*; tendência; imunização; epidemiologia.

Masuda ET. Invasive meningococcal disease in the capitals of the Southern Region of Brazil: characteristics and trends. [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2018.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the trend and describe changes in the epidemiology of invasive meningococcal disease (IMD) and to estimate the impact of the meningococcal conjugate C vaccine (MCCV) in the capitals of the southern region of Brazil, from 1991 to 2015, as well as to investigate the sociodemographic, economic and technological interventions associated to the cases belonging in cluster of the disease in the city of Curitiba (PR), from 2001 to 2014. **Methods:** The study areas included the capitals of the States of Southern Brazil: Curitiba (PR), Florianópolis (SC) and Porto Alegre (RS), the study population considered cases of IMD reported between 1991 and 2015 to surveillance and residents in these capitals. The IMD case definition adopted was that standardized by the Ministry of Health. The data sources were the surveillance of the IMD, the Adolfo Lutz Institute, the Brazilian Institute of Geography and Statistics and the Institute of Research and Urban Planning of Curitiba. The trend of IMD incidence and mortality was determined by the polynomial regression model. The intensity and direction of the linear relationship between the incidence rate and socioeconomic indicators, health and serogroup were analyzed by the Pearson correlation coefficient. The impact of the MCCV was estimated by the Prevented Fraction for the Population comparing the incidence rates of 2012 and 2015 with those of 2009. We investigated the potential factors associated with cases belonging in cluster between 2001 and 2014 by the unadjusted and adjusted odds ratio estimates by the multiple unconditional logistic regression, with the respective confidence intervals of 95%. **Results:** Between 1991 and 2015, IMD presented three distinct periods in the capitals of the southern region: i) epidemic in the 1990s, ii) decline in rates from 2000 to 2010, before the introduction of MCCV in immunization routine and (iii) stationary at low rates in 2011 to 2015, under the influence of MCCV. In this period, we observed the influence of biological, socioeconomic and health factors on the incidence of these capitals. In more detailed study in Curitiba, it was associated with cases belonging in cluster, adjusted in time and by age, to live in low-income neighborhoods (OR: 2.3, 95% CI: 1.1-4.5). Serogroup B was predominant with 65,4%, followed by C with 24,5% and 8,3% by W. Possibly, due to the low incidence of

serogroup C, there was no reduction in the total incidence of IMD in these capitals. However, *in the period after MCCV, serogroup C cases were rare or zero in the age group destined for vaccination in Curitiba and Florianópolis. In Porto Alegre, cases were registered by serogroup C in the vaccinated age group and serogroup W was relevant. **Conclusion:** From the beginning of this century there was a significant decline in the incidence of IMD in the capitals of the southern region of the country, even before the introduction of the vaccine, approaching IMD rates found in high income countries. These results are consistent, with studies showing an association of IMD with living conditions and the degree of population development.

Key words: Invasive meningococcal disease; *Neisseria meningitidis*; Trend; Immunization; Epidemiology

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	AGENTE ETIOLÓGICO	18
1.2	PATOGENIA.....	20
1.3	ASPECTOS CLÍNICOS	21
1.4	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	22
1.5	TRATAMENTO	23
1.6	PREVENÇÃO E CONTROLE.....	24
1.7	EPIDEMIOLOGIA	28
1.8	FATORES DE RISCO.....	30
1.9	ESTADO PORTADOR	32
1.10	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL.....	34
1.11	DOENÇA MENINGOCÓCICA INVASIVA NO BRASIL	35
2	OBJETIVOS.....	38
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
3	MÉTODOS	39
3.1	DELINEAMENTO	39
3.2	ÁREA DE ESTUDO	39
3.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO	39
3.4	DEFINIÇÕES E CONCEITOS	40
3.5	CRITÉRIO DE INCLUSÃO	40
3.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	41
3.7	FONTE DE DADOS	41
3.8	VARIÁVEIS DE ESTUDO	42
3.9	ORGANIZAÇÃO E MANEJO DOS DADOS.....	42
3.10	ANÁLISE DE DADOS	43
3.11	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DA PESQUISA	45
4	RESULTADOS.....	47
5	DISCUSSÃO.....	91
6	CONCLUSÕES	103
7	REFERÊNCIAS	106
	APÊNDICE 1	118

APÊNDICE 2	119
APÊNDICE 3	120
APÊNDICE 4	121-122
APÊNDICE 5	123-124
APÊNDICE 6	125
APÊNDICE 7	126
APÊNDICE 8	127
APÊNDICE 9	128
APÊNDICE 10	129
APÊNDICE 11	130
APÊNDICE 12	131
ANEXO 1.....	132
ANEXO 2.....	135
ANEXO 3.....	137
Eliseu Alves Waldman	138
Karin Regina Luhm	139
Eliana Tiemi Masuda	140

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Digrama discriminando as fontes de informação para dados individuais e agregados utilizados na pesquisa, para casos, óbitos e sorogrupos, relativos às três capitais da Região Sul do Brasil, período de 1991 a 2015.	48
Figura 2 - Diagrama do processo de seleção dos casos de doença meningocócica invasiva com informações individuais de para a inclusão no estudo, com as respectivas fontes de dados. Capitais da Região Sul, 2001-2014.	49
Figura 3 - Incidência da doença meningocócica invasiva no período de 1991 a 2015 e curva de tendência nas capitais da Região Sul por períodos: 1991 a 2000; 2001 a 2010; 2011 a 2015.	55
Figura 4 – Distribuição proporcional dos casos de doença meningocócica invasiva nas capitais da Região Sul do Brasil, segundo o sorogrupo, no período de 1991 a 2015.	56
Figura 5 – Incidência mês a mês da doença meningocócica invasiva, nas capitais da Região Sul do Brasil no período de 2001 a 2015.	57
Figura 6 - Incidência da doença meningocócica invasiva por faixa etária e sexo nas capitais da região Sul no período de 2001 a 2014.	59
Figura 7 - Incidência da doença meningocócica invasiva nas capitais da Região Sul do Brasil, segundo faixa etária e período. Capitais da Região Sul do Brasil, de 1998 a 2015.	64
Figura 8 - Mortalidade da doença meningocócica invasiva no período de 1991 a 2015 e curva de tendência nas capitais da Região Sul por períodos: 1991 a 2000; 2001 a 2010; 2011 a 2015.	66
Figura 9 - Mortalidade da doença meningocócica invasiva, segundo faixa etária e período. Capitais da Região Sul do Brasil, período de 1998 a 2015.	67
Figura 10 – Proporção de casos de doença meningocócica invasiva por faixa etária e sorogrupo para as três capitais da Região Sul do Brasil, período de 2001 a 2015.	70-71
Figura 11 – Cobertura vacinal* dos imunotipos: VCMC, BCG e tríplice bacteriana DTP nas capitais da Região Sul no período de 2007 a 2016.	76
Figura 12 - Correlação da incidência média anual (100.000 hab-ano) com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupo circulante no município de Curitiba, período de 1991 a 2010. (Círculo: período de 1991 a 2000, Triângulo: período de 2001 a 2010).	84
Figura 13 - Correlação da incidência média anual (100.000 hab-ano) com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupo circulante no município de Florianópolis, período de 1991 a 2010. (Círculo: período de 1991 a 2000, Triângulo: período de 2001 a 2010).	85
Figura 14 - Correlação da incidência média anual (100.000 hab-ano) com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupo circulante no município de Porto Alegre, período de 1991 a 2010. (Círculo: período de 1991 a 2000, Triângulo: período de 2001 a 2010).	86

Figura 15 - Mapa de calor (kernel) dos casos de doença meningocócica invasiva por períodos e distribuição da mediana da renda mensal <i>per capita</i> por bairros no município de Curitiba, de 2001 a 2014.....	88
Figura 16 - Termo de responsabilidade dos pesquisadores.	118
Figura 17 – Incidência da doença meningocócica invasiva no período de 1991 a 2015 e curva de tendência nas capitais da Região Sul por períodos: 1991 a 2010.	119
Figura 18 – Mortalidade da doença meningocócica invasiva no período de 1991 a 2015 e curva de tendência nas capitais da Região Sul por períodos: 1991 a 2010.	120
Figura 19 - Incidência da doença meningocócica invasiva segundo faixa etária e cobertura vacinal da VCMC nas capitais da Região Sul no período de 1998 a 2015.	121-122
Figura 20 - Mortalidade da doença meningocócica invasiva segundo faixa etária e cobertura vacinal da VCMC nas capitais da Região Sul no período de 1998 a 2015.	123-124
Figura 21 - Correlação da incidência média anual com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupo circulante no município de Curitiba no período de 1991 a 2010.	126
Figura 22 - Correlação da incidência média anual com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupo circulante no município de Florianópolis, período de 1991 a 2010.	127
Figura 23 - Correlação da incidência média anual com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupo circulante no município de Porto Alegre, período de 1991 a 2010.	128
Figura 24 - Distribuição dos sorogrupos de doença meningocócica invasiva por período e mediana da renda <i>per capita</i> mensal por bairros no município de Curitiba no período de 2001 a 2014.	129
Figura 25 - Divisão de bairros com seus respectivos nomes no município de Curitiba, 2010.	130
Figura 26 - Taxa de mortalidade segundo base de dados SIM no período de 1991 a 2015 e SINAN no período de 2001 a 2015 nas capitais da região Sul.....	131

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Doença meningocócica invasiva nas três capitais da Região do Brasil, segundo sexo, idade, forma clínica e sorogrupo para o período de 2001 a 2015.	50
Tabela 2 – Taxa anual média de incidência, de mortalidade e letalidade da doença meningocócica invasiva em diferentes em períodos. Capitais da Região Sul, período de 1991 a 2015.	54
Tabela 3 - Letalidade da doença meningocócica invasiva nas três capitais da Região do Brasil, segundo sexo, idade, forma clínica e sorogrupo para o período de 2001 a 2015. ...	60
Tabela 4 – Proporção de óbitos e letalidade de doença meningocócica invasiva por faixa etária e sorogrupo, nos períodos de 2001 a 2010 e de 2011 a 2015, para as três capitais de Região Sul do Brasil. 2001 a 2015.	62
Tabela 5 - Taxas de incidência da doença meningocócica invasiva por todos os sorogrupos e somente pelo sorogrupo C, segundo faixa etária e estimativa das razões de taxas (RT) e fração de prevenção na população (FPP), comparando os períodos de 2012 e 2015 <i>versus</i> 2009. Capitais da Região Sul, período de 2007 a 2015.	78
Tabela 6 - Taxas de incidência da doença meningocócica invasiva por todos os sorogrupos e somente pelo sorogrupo C, segundo faixa etária e estimativa das razões de taxas (RT) e fração de prevenção na população (FPP), comparando os períodos de 2012 e 2015 <i>versus</i> 2009. Município de Curitiba, período de 2007 a 2015.	79
Tabela 7 - Taxas de incidência da doença meningocócica invasiva por todos os sorogrupos e somente pelo sorogrupo C, segundo faixa etária e estimativa das razões de taxas (RT) e fração de prevenção na população (FPP), comparando os períodos de 2012 e 2015 <i>versus</i> 2009. Município de Florianópolis, período de 2007 a 2015.	80
Tabela 8 -Taxas de incidência da doença meningocócica invasiva por todos os sorogrupos e somente pelo sorogrupo C, segundo faixa etária e estimativa das razões de taxas (RT) e fração de prevenção na população (FPP), comparando os períodos de 2012 e 2015 <i>versus</i> 2009. Município de Porto Alegre, período de 2007 a 2015.	81
Tabela 9 – Características dos casos pertencentes a <i>cluster</i> e de casos esporádicos no município de Curitiba, período de 2001 a 2014.	89
Tabela 10 – Fatores associados aos casos pertencentes a <i>clusters</i> * no município de Curitiba, período de 2001 a 2014.	90
Tabela 11 - Indicadores socioeconômicos e de saúde das capitais da Região Sul do Brasil em 1991, 2000 e 2010.	125

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BA	Estado da Bahia
BCG	Bacilo de Calmette e Guérin (Vacina contra Tuberculose)
CC	Complexo Clonal
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DMI	Doença meningocócica invasiva
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> - Ácido Desoxirribonucleico
DTP	Tríplice Bacteriana (Difteria, Tétano e Coqueluche)
ET	<i>Electrophoretic Type</i>
EUA	Estados Unidos da América
EV	Efetividade da vacina
FPP	Fração Prevenida na População
fHbp	<i>factor-H binding protein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> - Vírus da Imunodeficiência Humana
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IPPUC	Instituto de Pesquisa e Planejamento Urbano de Curitiba
LACEN	Laboratório Central
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LOS	Lipooligossacarídeos
MLEE	<i>Multilocus Enzyme Electrophoresis</i>
MLST	<i>Multilocus Sequence Typing</i>
NadA	<i>Neisserial adhesion A</i>
NHBA	<i>Neisseria heparin-binding antigen</i>
Nm	<i>Neisseria meningitidis</i>
OMP	<i>Outer Membrane Protein</i> - Proteína de Membrana Externa
OMS	Organização Mundial da Saúde

OR	<i>Odds Ratio</i>
PCV	Proporção de Casos Vacinados
SI-PNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
PCV	Proporção de Casos Vacinados
PTPV	Proporção Total da População Vacinada (cobertura vacinal)
PR	Estado do Paraná
PCR-RT	<i>Real-Time Polymerase Chain Reaction</i> - Reação em Cadeia pela Polimerase em Tempo Real
RIPSA	Rede Intergerencial de Informações para a Saúde
RS	Estado do Rio Grande do Sul
RT	Razão de Taxas
SBA	Anticorpo Bactericida Sérico
SC	Estado de Santa Catarina
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIM	Sistema de Informação Sobre Mortalidade
ST	<i>Sequence Typing</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de Necrose Tumoral
USP	Universidade de São Paulo
VCMC	Vacina Conjugada do Meningococo C

1 INTRODUÇÃO

A doença meningocócica invasiva (DMI), cujo agente etiológico é a *Neisseria meningitidis* (*Nm*), é um problema relevante em saúde pública pela sua gravidade e pela sua evolução rápida para o óbito, inclusive, em indivíduos hígidos submetidos a tratamento adequado em tempo oportuno (APICELLA, 2005). A letalidade da DMI é elevada e em países desenvolvidos situa-se entre 9% a 12% e pode deixar sequelas em 11% a 19% dos sobreviventes (PACE e POLLARD, 2012).

O comportamento da DMI pode variar em diferentes regiões. Em países desenvolvidos frequentemente verificam-se casos esporádicos e a incidência varia de <1 a 2/100.000 habitantes-ano (BACCARINI et al., 2013; SADARANGANI e POLLARD, 2016), enquanto que, em países em desenvolvimento a DMI pode ter comportamento epidêmico, com incidência variando de 3 a 15 /100.000 hab-ano (SÁFADI et al., 2013). Na África Subsaariana, até o ano de 2009, os países do cinturão da meningite apresentavam incidência entre 5 a 25/100.000 hab-ano (LINGANI et al., 2015). As variações das incidências podem ser influenciadas pela circulação de cepas de *Nm* mais virulentas, da suscetibilidade do hospedeiro à *Nm*, de fatores socioeconômicos (VAN DEUREN et al., 2000; STEPHENS, 2007), fatores ambientais e climáticos (LINGANI et al., 2015), e também comportamentais (NORHEIN et al., 2014), ou seja, existem fatores específicos que aumentam o risco de um indivíduo desenvolver a DMI ou ser portador de *Nm* em nasofaringe (HARRISON et al., 2006). Esses mesmos fatores podem modificar a epidemiologia da DMI em uma região ao longo dos anos (PATEL, 2007; HARRISON et al., 2009; BACCARINI et al., 2013; LINGANI et al., 2015).

1.1 AGENTE ETIOLÓGICO

O gênero *Neisseria* possui três espécies de interesse clínico e em saúde pública: *N. meningitidis*, *N. lactamica* e a *N. gonorrhoeae*. A primeira é a principal responsável pelas meningites bacterianas em todo o mundo, a *N. lactamica* é uma bactéria comensal e é apontada como envolvida na indução de imunidade para a *N. meningitidis* em crianças e, finalmente, a *N. gonorrhoeae* é responsável pela gonorréia, importante doença de transmissão sexual

(MAIDEN, 2008). As três espécies têm os seres humanos como hospedeiros exclusivos, sem reservatório animal ou no ambiente (MAIDEN, 2008). As bactérias do gênero *Neisseria* têm baixa resistência quando expostas ao meio ambiente, conseguindo resistir poucos minutos nestas condições (CAUGANT, 2008).

A *Neisseria meningitidis* é uma bactéria aeróbica, diplocócide, gram-negativa, circundada por membrana externa composta por lipídios, proteínas (OMP) e lipooligossacarídeos (LOS), geralmente encontrada na nasofaringe de seres humanos (VAN DEUREN et al., 2000).

Os meningococos podem ou não possuir cápsula de natureza polissacarídica, considerada um dos fatores de virulência importantes na invasão ao hospedeiro por inibir a atividade bactericida mediada por complemento (CAUGANT e MAIDEN, 2009). As *Nm* não capsuladas são classificadas como não-grupáveis e podem ser encontradas em portadores assintomáticos em uma frequência de 10% a 35% na população e raramente causam DMI (CAUGANT e MAIDEN, 2009; HARRISON et al., 2009; READ, 2014).

Os meningococos que possuem cápsula polissacarídica são vistos, de modo geral, como patogênicos. Embora as cápsulas estejam associadas às cepas patogênicas, elas não são determinantes para causar a doença, tendo em vista que dos 12 sorogrupos conhecidos, somente seis (A, B, C, W, Y e X) causam doença invasiva, sugerindo a coexistência de mais fatores na determinação da doença (MAIDEN, 2008).

As diferenças antigênicas na cápsula polissacarídica servem de base para a classificação da *Nm* em sorogrupos; o sorotipo é determinado com base nas proteínas de classe 2 e 3 da membrana externa (PorB OMP); o sorosubtipo nas proteínas de classe 1 da membrana externa (PorA OMP) e o imunotipo pelos agrupamentos de LOS (CAUGANT, 1998). A partir desta classificação, a nomenclatura da *Nm* segue essa ordem sorogrupo: sorotipo: subtipo: imunotipo (VAN DEUREN et al., 2000).

As *Nm* também podem ser genotipadas pelo o método de *Multilocus Enzyme Electrophoresis* (MLEE) que identifica linhagens virulentas, clones ou complexos clonais, denominados *Electrophoretic Type* (ET). Devido à difícil comparabilidade dessa técnica entre os laboratórios, efetuou-se uma adaptação direta desse método, chamado *Multi-Locus Sequence Typing* (MLST) que se baseia na sequência de sete fragmentos de genes constitutivos, resultando na denominação *Sequence Type* (ST), mais utilizado atualmente (MAIDEN et al., 1998). Posteriormente, as ST identificadas podem ser agrupadas em grupos clonais ou

complexos clonais (CC) (MAIDEN et al., 1998; CAUGANT, 2008). Existem mais de 10.000 ST de *Neisseria meningitidis*, agrupadas em 46 complexos clonais, destes 89% (41/46) estão associados à doença e 11% (5/46) à portadores assintomáticos (READ, 2014).

Geralmente, os sorogrupos e as ST estão associados à um determinado complexo clonal como, por exemplo o *Sequence-Typing* (ST) -1, 4 e 5 associados ao sorogrupo A, ST-41/44 associado ao B e ST-11 ao C (CAUGANT, 2008; READ, 2014). Embora haja esta associação, duas cepas de complexos clonais iguais podem pertencer a sorogrupos diferentes devido à ocorrência de recombinação gênica, principalmente pela transferência horizontal de genes (CAUGANT, 2008; READ, 2014).

A transferência horizontal de genes permite que a *Nm* adquira genes ou fragmentos de genes intraespécies (de uma outra bactéria da mesma espécie) pela colonização concomitante de múltiplos clones de *Nm* na nasofaringe ou interespcies (por bactérias de outras espécies) (CAUGANT, 2008). Embora as três espécies de *Neisseria* citadas sejam relacionadas como próximas, as espécies são que apresentam grande diversidade genética, o que sugere que recombinação interespcies aconteça de forma rara (MAIDEN, 2008). A recombinação intraespécie é mais frequente, como por exemplo, a troca capsular (*capsular switch*), o complexo clonal ST-11 é geralmente associado ao sorogrupo C, mas diversos surtos têm ocorrido no mundo pelo W com esse mesmo complexo clonal (READ, 2014; CAUGANT, 2008). A troca capsular cria condições para o início e sustentação de surtos de DMI (HARRISON, 2006).

Embora a transferência horizontal de genes possa gerar diversidade e tornar o meningococo mais adaptativo, acredita-se que esse mecanismo esteja mais relacionado à conservação e à homogeneização do DNA (DAVIDSEN e TONJUM, 2006; MAIDEN, 2008).

1.2 PATOGENIA

Após a exposição do hospedeiro a cepa patogênica de *Nm*, o meningococo coloniza a superfície das mucosas, intra ou subepiteliais da nasofaringe e entra em contato com células epiteliais (NASSIF, 1999). Os filamentos de pili emanam da superfície bacteriana e são considerados os principais meios de adesão do meningococo; eles interagem com receptores

das células da mucosa e com um cofator proteico da membrana CD46, dando início à endocitose e produção de citocinas (NASSIF, 1999). A *Nm* se acumula em vacúolos fagocíticos das células epiteliais nasofaríngeas e é liberada nos espaços intercelulares (NASSIF, 1999). De modo alternativo, pode invadir o organismo do hospedeiro através do epitélio danificado das vias respiratórias superiores causado por infecções virais ou pelo tabagismo ativo/passivo (MOORE et al., 1990; STANWELL-SMITH et al., 1994).

Atingindo a corrente sanguínea do hospedeiro, a *Nm* pode sobreviver e proliferar em virtude da ação de fatores de virulência ou por incompetência da defesa do hospedeiro (VAN DEUREN et al., 2000). O fator de virulência que facilita a sobrevivência da *Nm* na corrente sanguínea é a sua cápsula polissacarídica que a protege contra a lise da bactéria pelo complemento e da fagocitose pelos neutrófilos, células de *Kupffer* e macrófagos do baço (NASSIF, 1999). Após a invasão da *Nm*, a primeira defesa do hospedeiro é desencadeada por respostas do sistema imunológico inato e posteriormente pela resposta adaptativa. Os anticorpos específicos fornecem uma ampla proteção, no entanto, passam a agir após a primeira semana de colonização da *Nm* (VAN DEUREN et al., 2000). O meningococo, durante a multiplicação e lise, pode liberar endotoxinas, as quais podem induzir a produção exacerbada e a liberação de mediadores, como TNF e citocinas pró-inflamatórias, levando o hospedeiro ao choque séptico (VAN DEUREN et al., 2000).

A passagem da *Nm* pela barreira hematoencefálica não é bem compreendida, mas acredita-se que se dê pela via plexo coróide pelos capilares das meninges. O meningococo, uma vez no espaço subaracnóide, multiplica-se rapidamente, ocorre um influxo de neutrófilos e seus subprodutos contribuem para o surgimento de manifestações clínicas de meningite (NASSIF, 1999; VAN DEUREN et al., 2000). O período de incubação da DMI varia de dois a cinco dias, e frequentemente, o início das manifestações no hospedeiro é súbito, atingindo seu auge em 24 horas (FOCACCIA, 2015).

1.3 ASPECTOS CLÍNICOS

Ao entrar na corrente sanguínea, o meningococo desencadeia diversas manifestações clínicas. O indivíduo pode apresentar desde um quadro de bacteremia leve com episódio febril

curto, até um quadro mais intenso (VAN DEUREN et al., 2000). A evolução do quadro clínico vai depender da endotoxina liberada pela bactéria, do estado imune do paciente e da resposta à endotoxina (STEPHENS et al., 2007).

Nos casos de **bacteremia leve**, o paciente apresenta quadro respiratório leve com evolução favorável; na **meningococcemia crônica** temos uma infecção rara que pode durar de semanas a meses, apresentando febre intermitente, artralgia e exantema maculopapular não-específico; na **meningoencefalite** o paciente apresenta nível de consciência comprometido com sinais meníngeos e reflexos alterados (ausentes ou raramente hiperativos). Os quadros clínicos mais frequentes são de **meningite meningocócica com ou sem meningococcemia**, enquanto que o mais grave é a de **meningococcemia sem meningite**, abrangendo 5 a 20% dos casos, com elevada letalidade (APICELLA, 2005; STEPHENS et al., 2007).

Dos pacientes que se recuperam da DMI, 11 a 19% pode apresentar sequelas como: necrose tecidual determinando ou não amputações de extremidades ou mesmo de membros, surdez, retardo mental e/ou distúrbios de atenção (PACE e POLLARD, 2012). A sequela de longo prazo mais frequente na forma clínica de meningite meningocócica é a perda auditiva uni/bilateral, acomete em torno de 5% (PACE e POLLARD, 2012). Nos casos mais graves (meningococcemia), as mais frequentes são as dores crônicas na cabeça e membros inferiores (21%), seguida das cicatrizes na pele (13%) e amputações (3%) (PACE e POLLARD, 2012). Estas sequelas incapacitantes de longo prazo possuem efeitos negativos na qualidade de vida dos sobreviventes, que na maioria dos casos são crianças e adolescentes (PACE e POLLARD, 2012).

1.4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O isolamento da *Nm* pelo método de cultura é considerado o “padrão ouro” para confirmação diagnóstica da DMI, mas pode resultar em falso-negativo na vigência do uso de antibiótico ou pela coleta inadequada de amostras (MS, 2005; CHANTEAU et al., 2007).

Os testes de imunodiagnósticos utilizados na detecção de antígeno da *Nm* são: aglutinação por látex e contra-imunoeletroforese (MS, 2005). Os resultados negativos não excluem a infecção causada por *Nm* (CHANTEAU et al., 2007). A bacterioscopia de esfregaço

de líquido ou sangue com coloração de Gram permite a identificação de agentes bacterianos diplococos gram-negativo (MS, 2005). No entanto, requer grande habilidade do profissional para não ser erroneamente interpretada (CHANTEAU et al., 2007).

A DMI pode ser também diagnosticada através da técnica de reação em cadeia pela polimerase em tempo real (RT-PCR) (SACCHI et al., 2011). Esta técnica pode permitir a amplificação seletiva de múltiplos genes em uma reação, assim, vários marcadores podem ser especificamente identificados em um único ensaio (SACCHI et al., 2011). Em comparação a cultura (“padrão ouro”), o RT-PCR é mais rápido, possui sensibilidade e especificidade maiores, não necessita que o patógeno esteja vivo, mesmo após o uso de antibióticos (SACCHI et al., 2011). A sensibilidade do teste é estimada em 100% e especificidade de 98,9% (SACCHI et al., 2011).

1.5 TRATAMENTO

O tratamento precoce da DMI é um dos fatores prognósticos mais importantes, pois reduz a produção de endotoxina e o estímulo pró-inflamatório (FOCACCIA, 2015). O antibiótico de escolha para o tratamento é a penicilina G cristalina ou ampicilina, geralmente é administrada por via venosa, durante 7 a 14 dias (MS, 2005). Quando houver suspeita de resistência à penicilina, as drogas alternativas são: cefalosporinas de terceira geração, ampicilina ou cloranfenicol. Estudos feitos em vários países, inclusive no Brasil, apontam que a maioria das cepas de *N. meningitidis* isoladas de pacientes com DMI é suscetível aos antibióticos rotineiramente indicados para o tratamento e profilaxia, porém, a prevalência de cepas com suscetibilidade reduzida a penicilina tem apresentado uma tendência de aumento (HARRISON, 2006; GORLA et al. 2011).

1.6 PREVENÇÃO E CONTROLE

A prevenção da DMI pode ser feita através de quimioprofilaxia e de vacinas. Com relação a quimioprofilaxia, a droga de escolha é a rifampicina, a qual deve ser administrada simultaneamente a todos os contatos próximos, no prazo de 48 horas após a exposição à fonte de infecção. Uma alternativa de tratamento profilático seria a ceftriaxona (HARRISON, 2006). Embora a quimioprofilaxia não assegure efeito protetor absoluto (reduz 90-95% dos portadores) e prolongado, é recomendada por ser essencial para evitar casos secundários entre pessoas que tiveram contato com casos de DMI em situações não epidêmicas (MS, 2005).

As vacinas polissacarídicas são utilizadas desde os anos 1970 e estão disponíveis contra os sorogrupos A, C, W e Y ou a combinação deles (HARRISON et al., 2011). São consideradas seguras e efetivas em crianças (maiores de dois anos) e adultos. Estas vacinas conferem uma proteção pelo linfócito B por um período de três a cinco anos e apresentam baixa imunogenicidade para crianças menores de 24 meses por não induzir uma resposta de memória imunológica. Elas podem induzir hiporesponsividade em doses subsequentes do sorogrupo A e C (STEPHENS, 2007). Embora as vacinas polissacarídicas ofereçam proteção contra a DMI, elas não possuem efeito em portadores e, portanto, atualmente se recomenda o uso de vacinas conjugadas no controle de surtos (SÁFADI et al., 2014).

Já as vacinas conjugadas meningocócicas conferem maior imunogenicidade pela conjugação da cápsula polissacarídica a uma proteína carreadora, assim induzindo imunidade dependente de linfócitos T. Apesar de sua capacidade de resposta de memória em crianças a partir de dois meses de idade, é necessária dose de reforço, pois em crianças menores de dois anos, incluindo os lactentes, o nível de anticorpos diminui rapidamente (COHN e HARRISON, 2013). Uma característica importante dessa vacina é a possibilidade de reduzir portadores nasofaríngeos de *Nm* entre os vacinados, contribuindo para uma proteção indireta aos contatos (RAGHUNATHAN et al., 2004; HARRISON et al., 2011).

Diversas vacinas conjugadas foram desenvolvidas ao longo dos últimos anos com composição variada seja em combinações de sorogrupos, seja no tipo de proteína carreadora ou nos métodos de conjugação. Estas vacinas foram introduzidas em vários países com diferentes estratégias baseadas nos grupos de risco para DMI e nos sorogrupos circulantes.

No Reino Unido, a vacina conjugada para o meningococo C (VCMC) foi introduzida na rotina em 1999 e administrada em três doses para crianças no 2º, 3º e 4º mês de vida com reforço aos 12 meses. Adicionalmente, foi feita uma campanha de vacinação em massa, com dose única, para jovens menores de 18 anos, com ampla cobertura vacinal. Com essa estratégia, observou-se redução de 75% dos portadores após dois anos de sua introdução (MAIDEN et al., 2008). Dez anos após sua introdução, verificou-se uma expressiva diminuição da incidência nos grupos de risco, no sorogrupo C e no número de óbitos, sugerindo alta efetividade e proteção indireta ao longo dos anos (CAMPBELL et al., 2010). O mesmo impacto ocorreu no Canadá, beneficiando inclusive a proteção às faixas etárias que não foram incluídas na vacinação de rotina que se iniciou em 2001 (BACCARINI et al., 2013).

Nos EUA, em 2005, licenciaram a vacina quadrivalente (A, C, Y, W) conjugada ao toxóide diftérico, recomendada para: adolescentes de 11 a 12 anos ou para aqueles não vacinados previamente até 15 anos, estudantes do primeiro ano de faculdade que dividiam dormitórios e indivíduos entre 11 a 55 anos com risco de ter DMI. Em 2007, essa estratégia foi alterada para indivíduos de 11 a 18 anos e crianças de 2 a 10 anos com risco de DMI. Em 2009, recomendaram dose de reforço a cada cinco anos para os indivíduos com risco de DMI. Apesar das recomendações de vacinação para faixas etárias mais amplas e da diminuição dos casos em adolescentes entre 11 a 18 anos, não houve evidência de proteção de rebanho (COHN e HARRISON, 2013).

Em 2002, a Holanda adotou uma estratégia diferente dos demais países com a introdução de esquema de dose única da vacina conjugada de meningococo C em crianças de 14 meses juntamente com uma campanha de vacinação em massa de crianças de um a 18 anos. O impacto dessa estratégia não se apresentou diferente daquelas adotadas pelos demais países, cuja diminuição de casos da DMI ocorreu no grupo de risco (menores de 14 meses) e nas faixas etárias não vacinadas (GREEFF et al., 2006).

Os países da África Subsaariana, como Chad, Burkina Faso, Mali e Níger licenciaram o uso da vacina conjugada do meningococo A em larga escala em 2010, destinada à faixa etária de um a 29 anos (COHN e HARRISON, 2013). Três anos após a introdução da vacina, a incidência pelo sorogrupo A declinou em 93%, com subsequente aumento dos casos de DMI pelo sorogrupo W (LINGANI et al., 2015).

Em fevereiro de 2010, devido ao surto DMI pelo sorogrupo C no município de Salvador (Bahia-BA), antecipou-se a introdução a vacina conjugada do meningococo C no esquema de

rotina de imunização, com estratégia diferente daquela introduzida pelo Ministério da Saúde meses depois. Adotou-se a vacina meningocócica C conjugada ao toxóide tetânico (MenC-TT, Neisvac-C®, Baxter) em duas doses em crianças no 2º e 4º mês de vida com reforço no segundo ano e campanha de vacinação em massa com dose única para crianças menores de cinco anos e para jovens de 10 a 24 anos (CARDOSO et al., 2012). A avaliação efetuada um ano após a introdução da VCMC verificou uma queda da incidência pelo sorogrupo C em menores de cinco anos em torno de 70%. No entanto, a faixa etária da campanha de vacinação em massa teve cobertura vacinal baixa e apresentou impacto limitado (CARDOSO et al., 2012). A partir de agosto de 2010, as crianças passaram a receber a vacina meningocócica C conjugada ao toxóide diftérico (MenC-CRM197, Novartis), fornecida pelo Programa Nacional de Imunização do Sistema Único de Saúde (PNI-SUS).

Em setembro de 2010, a vacina meningocócica C conjugada ao toxóide diftérico foi introduzida na rotina de imunização para todo o Brasil, sendo destinada à menores de um ano em duas doses aos 3 e 5 meses com reforço preferencialmente entre 12 e 15 meses de idade e; nas crianças entre 12 e 23 meses em dose única. A partir do ano seguinte, em 2011, a VCMC se restringiu somente a menores de um ano e seu reforço. Em 2017, o esquema da VCMC foi alterado com a adição da vacinação em dose única para adolescentes entre 12 e 13 anos de idade. Em 2018, a atualização do calendário vacinal ampliou a faixa etária em adolescentes para 11 a 14 anos de idade.

Publicação recente aponta que após três anos de sua introdução (2011 a 2013), verificou-se uma redução da incidência da DMI pelo meningococo C de 66% em menores de um ano e 52% em crianças de 1 a 4 anos de idade no Brasil (DE MORAES et al., 2017). Nesse mesmo período, a região Centro-Oeste do país obteve um impacto expressivo da VCMC de 84% em menores de um ano, diferente ao da região Nordeste com redução de 57% e Sul com 60% (DE MORAES et al., 2017). Corroborando com os dados da região Centro-Oeste, o Distrito Federal já se observou redução no primeiro ano após a introdução da VCMC na rotina, com uma queda de 80% para a incidência global da DMI pelo sorogrupo C e de 85% entre menores de quatro anos, com a ressalva de que a incidência já estava declinando em período anterior a introdução da vacina (TAUIL et al., 2014). A redução da incidência do sorogrupo C no município de São Paulo também foi elevada, em menores de um ano o impacto da vacina foi de 82% dois anos após a introdução da vacina (CONDE, 2014).

O desenvolvimento de uma vacina efetiva contra o meningococo do sorogrupo B é um grande desafio devido à cápsula do sorogrupo B ser homóloga a estrutura da molécula de adesão das células neurais no cérebro fetal humano (HARRISON et al., 2011). Uma das primeiras tentativas de desenvolvimento de vacina para o sorogrupo B foi efetuada por pesquisadores cubanos, usando proteínas de membrana externa (JÓDAR et al., 2002). Cuba utiliza esse tipo de vacina na rotina de imunização desde 1991 e com ela obteve êxito no controle da DMI, com a diminuição da morbidade em 93% e mortalidade em 98% (HARRISON, 2006). No entanto, sua efetividade varia conforme as características da *Nm* do sorogrupo B circulante, o que constitui um obstáculo para o seu uso mais amplo, considerando a elevada diversidade antigênica das cepas do sorogrupo B (HARRISON, 2006).

Em 2013 foi licenciada na Europa, Canadá e EUA uma nova vacina contra o meningococo do sorogrupo B (4CMenB C, Bexsero®) que contém três tipos de antígenos de membrana baseado na vacinologia reversa: *factor-H binding protein* (fHbp), *neisserial adhesion A* (NadA) e *Neisseria heparin-binding antigen* (NHBA). Tais antígenos foram combinados com vesículas da membrana externa da cepa epidêmica da Nova Zelândia (NZ98/254 ou Por A sorotipo P1.7-4) (COHN e HARRISON, 2013; ANDREWS e POLLARD, 2014). No Brasil, esta vacina foi licenciada em 2015 para crianças a partir de 2 meses até adultos de 50 anos, porém não foi ainda incluída no esquema de rotina de vacinação. Já o Reino Unido adotou esta vacina na rotina de imunização em setembro de 2015 destinada a crianças menores de um ano, sendo administrada em duas doses, aos três e cinco meses, com uma dose de reforço aos 12 meses de idade. Em junho de 2016, 10 meses após a introdução, a efetividade em menores de 12 meses foi de 83% para todas as cepas do meningococo B (PARIKH et al., 2016).

Uma segunda vacina para o meningococo B foi licenciada nos Estados Unidos em 2016 para indivíduos de 10 a 25 anos, a bivalente rLP2086 (Trumenba®) que é baseada em duas variantes da fHbp, a A05 e B01 (HARDER et al., 2017)

As estratégias de vacinação contra a DMI, seja em relação a população alvo ou o uso intercalado e vacinações em massa e de rotina, ainda constituem grande desafio tendo em vista que a DMI atinge não somente crianças, mas todos os grupos etários e a versatilidade do agente etiológico com a substituição frequente dos sorogrupos circulantes (COHN e HARRISON, 2013). Cabe, portanto, a cada país determinar qual melhor estratégia de acordo com os fatores de risco, comportamentos da DMI e sorogrupos circulantes (COHN e HARRISON, 2013).

1.7 EPIDEMIOLOGIA

O único reservatório da *Nm* são os seres humanos, sua colonização se dá na nasofaringe e apresenta baixa resistência às condições do meio ambiente. Por decorrência, sua transmissão ocorre somente pelo contato direto de secreções da nasofaringe de portadores ou doentes com indivíduos suscetíveis (OMS, 2002). Entre as meningites bacterianas, a causada pela *Nm* é a única que determina epidemias (TZENG e STEPHENS, 2000).

A DMI pode acometer qualquer faixa etária, porém, cerca de 50% dos casos de DMI ocorrem em crianças menores de quatro anos de idade, principalmente após o segundo semestre de vida, época que se perde a proteção dos anticorpos maternos (HARRISON et al., 2011; AZEVEDO et al., 2013). O grupo de 10 a 19 anos é o segundo mais atingido, especialmente, em países desenvolvidos, onde os casos nesta faixa etária estão frequentemente relacionados a surtos epidêmicos (HARRISON et al., 2011; BACCARINI et al., 2013). No entanto, no cinturão da África Subsaariana a incidência em maiores de 20 anos é elevada em períodos epidêmicos (HARRISON et al., 2011).

As taxas de mortalidade, de modo geral, seguem o mesmo padrão da incidência segundo faixa etária. Por outro lado, a letalidade é mais elevada nas faixas etárias extremas, entre os menores de um e maiores de 40 anos de idade (DONALISIO et al., 2000; BACCARINI et al., 2013). A letalidade média situa-se em torno de 10% nos países desenvolvidos, enquanto que, no Brasil atinge 20% (HARRISON et al., 2009; SÁFADI et al., 2013). A letalidade é influenciada pela virulência do patógeno, por características do hospedeiro (idade e comorbidades) e pela qualidade da assistência médica (GAMA et al., 1997; MASUDA et al. 2015).

A DMI costuma apresentar uma variação sazonal bem marcada, com aumento dos casos no final do inverno e início da primavera, enquanto que na África subsaariana, a maior incidência ocorre nos períodos mais secos do ano (TZENG e STEPHENS, 2000; HARRISON et al., 2009; LINGANI et al., 2015).

Em períodos epidêmicos, além do aumento súbito do número de casos, verifica-se o deslocamento de casos de DMI para faixas etárias mais elevadas (adolescentes ou adultos jovens), o predomínio de um único sorogrupo ou de complexos clonais mais virulentos, com maior frequência de sequelas graves ou elevando a letalidade (BROOKS et al., 2006;

BACCARINI et al., 2013), o que contrasta com o encontrado no comportamento em período endêmico da doença (DE MORAES e BARATA, 2005; HARRISON et al., 2009).

Dentre os 12 sorogrupos de *Nm* existentes, os sorogrupos A, B, C, W, X e Y são frequentemente associados à DMI. A distribuição desses sorogrupos varia amplamente em todo o globo.

No cinturão da meningite da África Subsaariana, no período anterior a vacina conjugada do meningococo A, a maioria das epidemias de DMI foi causada pelo sorogrupo A e em menor frequência pelos sorogrupos C, W e X (HARRISON, 2006; LINGANI et al., 2015). Com a introdução da vacina conjugada do meningococo A em 2010, a incidência pelo sorogrupo W tornou-se predominante, enquanto que, os sorogrupos B e Y são raramente isolados nessa região da África (LINGANI et al., 2015). O sorogrupo A ocorre também com frequência na Ásia e na Rússia, e raramente na Europa e nas Américas. As linhagens hipervirulentas dos complexos: ST-1, ST-5 e ST-4 têm sido associadas às epidemias de sorogrupo A no mundo todo, desde a II Guerra Mundial (CAUGANT, 2008; READ, 2014).

O sorogrupo Y tem sido raro na Europa, apesar da emergência recente nos EUA, Israel e África do Sul, onde atualmente responde por 20% a 30% dos casos (OMS, 2002). O sorogrupo X ocorre raramente fora do cinturão da meningite. Os sorogrupos B, C e Y são associados com casos esporádicos de DMI e a surtos epidêmicos nos Estados Unidos, Canadá, Nova Zelândia, América do Sul, Europa e outras partes do mundo (HARRISON, 2006).

As ondas epidêmicas pelo sorogrupo B apresentam características particulares, começam lentamente, com baixa incidência da doença e geralmente podem durar mais de uma década (DE MORAES e BARATA, 2005). O sorogrupo B é geneticamente mais heterogêneo do que outros sorogrupos. Taxas de incidência elevadas e persistentes de DMI associadas ao sorogrupo B são, geralmente, associadas ao complexo ST-32 e ST41/44. Estas cepas mostram uma baixa transmissibilidade na população e maior grau de virulência (CAUGANT, 1998; VAN DEUREN et al., 2000).

Em alguns países da Europa, o sorogrupo C tem diminuído sua ocorrência devido à adoção da vacina conjugada monovalente do sorogrupo C, deixando-os com predomínio de casos por sorogrupo B (HARRISON et al., 2011).

Até o final do século passado, o sorogrupo W era pouco frequente no mundo todo. No entanto, a partir de 2000, uma cepa hipervirulenta do sorogrupo W do complexo clonal ST-11 passa a ser responsável por surtos em vários lugares do mundo, sendo conhecida como “clone

Hajj”. O termo “Hajj” refere-se às peregrinações anuais à Meca na Arábia Saudita. Atribui-se a denominação de Hajj a esta cepa, por ter se disseminado para várias regiões do globo, a partir da peregrinação do ano 2000. (HARRISON et al., 2009; MUSTAPHA et al., 2016). Atualmente, o clone Hajj ainda é encontrado nos países do Oriente Médio e co-circula com uma outra cepa W de complexo clonal ST-11, mas não relacionada ao Hajj em países do cinturão da meningite e na África do Sul (MUSTAPHA et al., 2016). Embora o sorogrupo W de complexo clonal ST-11 tenha sido identificado na América do Sul, ele não está associado ao clone Hajj (MUSTAPHA et al., 2016).

1.8 FATORES DE RISCO

Entre os fatores de risco para DMI destacam-se: características da *Nm* que aumentam sua virulência, condições do ambiente que facilitam a exposição a *Nm* e fatores do hospedeiro que aumentam a colonização bacteriana, invasão e sua sobrevivência no sangue (VAN DEUREN et al., 2000; STEPHENS, 2007).

Entre os fatores do agente relacionados à sua virulência podemos citar a cápsula polissacarídica, a adenosina, os fatores de aquisição de nutrientes e a habilidade de liberar, para o exterior, a endotoxina contida nas vesículas da membrana (CAUGANT, 1998; NASSIF, 1999). A maioria das DMI ocorridas no mundo são causadas por um número limitado de *Nm* de linhagens hipervirulentas (HARRISON et al., 2009).

A suscetibilidade à DMI, tanto em crianças como em adultos, está relacionada com a deficiência de anticorpos humorais contra a *Nm*. A criança, em período neonatal, adquire os anticorpos IgG da mãe pela via transplacentária, tornando-a imune por seis meses, aproximadamente. Após esse período se tornam suscetíveis à DMI, sendo o principal grupo de risco à DMI (HARRISON, 2006).

Histórico de infecção respiratória recente (viral e por *Mycoplasma*) está associado ao aumento do risco de DMI (MOORE et al., 1990). O mecanismo pelo qual esses agentes aumentam o risco de DMI não é bem compreendido, no entanto, acredita-se que a infecção respiratória pode aumentar a eficiência da transmissão de *Nm* através da tosse, resultando em um aumento tanto em portadores quanto de casos de DMI (BAKER et al., 2000). Outra hipótese

seria que a infecção respiratória poderia facilitar a invasão de *Nm* em indivíduos portadores, rompendo a barreira da mucosa da nasofaringe, permitindo a endocitose do meningococo e inibição da reposta fagocítica (MOORE et al., 1990; TZENG e STEPHENS, 2000).

Outro possível fator de risco seria a deficiência de componentes terminais (C5 a C9) do sistema complemento, pertencentes à defesa imunológica dos hospedeiros. Apesar de ser rara, esta condição aumenta o risco de ter DMI devido à incapacidade de provocar a morte intracelular da bactéria, principalmente por sorogrupos incomuns ou apresentar maior risco de episódios recorrentes de DMI (VAN DEUREN al., 2000). Além disso, a ocorrência da DMI também está associada às doenças supressoras da imunidade como a síndrome nefrótica, hipogamaglobulinemia, esplenectomia e HIV/Aids. Entretanto, não há registros de aumento da ocorrência de DMI em países com elevadas prevalências de infecção por HIV (STEPHENS et al., 2007).

Sabe-se que o risco às infecções e, inclusive à DMI, é potencializado pelos efeitos do tabaco no organismo, à medida que reduz a habilidade de fagocitose dos neutrófilos, diminui os efeitos citotóxicos das células *natural killers*, suprime a secreção de imunoglobulina A, induz o estresse oxidativo e os efeitos adversos da resposta imune, incluindo a resposta a vacinação (STANWELL-SMITH et al., 1994). A exposição passiva ao tabaco também pode estar associada ao risco de DMI em consequência dos efeitos causados pela fumaça, inclusive em condições de exposição passiva e prolongada ao tabaco (KRIZ et al., 2000). Em um estudo recente de base populacional da Noruega, Dinamarca, Suécia e Holanda apontou associação entre a diminuição da prevalência de fumantes entre 25 e 49 anos e diminuição da incidência da doença em menores de cinco anos (NORHEIN et al., 2014). A exposição à fumaça originária de fogão a lenha também pode causar dano semelhante ao tabaco, favorecendo a invasão da *Nm* (HODGSON et al., 2001).

Migrantes oriundos de áreas rurais e que passam a residir em grandes centros urbanos representam um grupo de risco para várias doenças infecciosas, inclusive para a DMI, geralmente, pelas condições precárias de vida e/ou ausência de imunidade para esse grupo de doenças (BARATA, 1988).

Situações de aglomeração como em eventos de massa ou sociais, recrutamento militar e elevado número de contatos domiciliares contribuem para a transmissão do meningococo devido ao contato simultâneo entre grande número de potenciais portadores e de suscetíveis

(BAKER et al., 2000). Nestas condições, a taxa de portadores pode ser muito alta, o que facilita a transmissão e a ocorrência de surtos (BAKER et al., 2000; CAUGANT e MAIDEN, 2009).

Ser contato próximo ao caso aumenta o risco de DMI, principalmente quando a quimioprofilaxia não for aplicada, porém, a quimioprofilaxia de contatos domiciliares não evita a reintrodução de outra cepa na família, especialmente, em comunidades com elevada incidência de DMI (STUART et al., 1989; STEFANOFF et al., 2008). Estima-se que o risco de um caso secundário no domicílio situe-se entre 2 a 4 casos/1.000 habitantes (APICELLA, 2005). O risco de contatos domiciliares não tratados ter a doença é maior na primeira semana, mas após esse período diminui rapidamente (STUART et al., 1989).

Em estudo ecológico na Inglaterra apresentou maiores taxas da incidência e mortalidade entre crianças menores de cinco anos que vivem em área de maior deprivação que englobam características de desemprego, possuir bens e viver em aglomeração (HEYDERMAN et al., 2004). No Brasil, outro estudo ecológico em Salvador-Bahia, apresentou associação entre maior letalidade em áreas com piores condições de vida, podendo ser atribuída ao difícil acesso ao serviço de saúde ou pior qualidade da assistência médica nestas áreas (SOUZA et al., 2012). Em um estudo recente de caso-controle, indicou que a ocorrência da DMI no Chile esteve associada às condições sociais de vulnerabilidade, como renda e aglomeração, assim como histórico na família com DMI, histórico de doenças crônicas e hospitalização por infecções respiratórias (OLEA et al., 2017).

Por fim, fatores ambientais e climáticos podem influenciar a incidência da DMI, como por exemplo, condições de baixa umidade do ar (LINGANI et al., 2015).

1.9 ESTADO PORTADOR

Os portadores apresentam a superfície da nasofaringe colonizada por *N. meningitidis*, as quais geralmente são não-capsuladas e possuem uma relação comensal com o hospedeiro (NASSIF, 1999; TROTTER et al., 2006; CAUGANT e MAIDEN, 2009). Os portadores são indivíduos assintomáticos e esse estado pode durar semanas ou até meses (NASSIF, 1999; TROTTER et al., 2006; CAUGANT e MAIDEN, 2009).

As cepas de *Nm* de portadores apresentam uma extensa diversidade genética e os complexos clonais são frequentemente associados aos sorogrupos B e Y ou aos meningococos não-grupáveis (CAUGANT e MAIDEN, 2009). Embora os sorogrupos não-grupáveis sejam considerados não patogênicos e frequentemente encontrados em portadores, existem estudos que sugerem que a produção de cápsula desses meningococos pode ser ativada ou desativada em alta frequência, e que a perda de cápsula possa ser um mecanismo para colonizar a nasofaringe e assim evitar o sistema de defesa humana para sua invasão (HAMMERSCHMIDT et al., 1996).

Os portadores desenvolvem imunidade humoral ao meningococo na segunda semana após a colonização, o que lhes conferem anticorpos homólogos a cepa do *Nm* colonizador e possivelmente proteção cruzada para algumas cepas heterólogas de meningococo patogênico (GOLDSHNEIDER et al., 1969b). Devido a imunidade conferida aos hospedeiros ser humoral, a proteção alcançada é de curta duração, os mesmos permanecem suscetíveis a novas colonizações de *Nm* podendo, portanto, apresentarem-se novamente como portadores (TROTTER et al., 2006).

Além de portadores de *Nm*, existem também portadores de *N. lactamica*, uma espécie comensal de *Neisseria* que pode auxiliar no desenvolvimento da imunidade a *Nm* por indução de anticorpos por reação cruzada (GOLD et al., 1978; TROTTER et al., 2006).

A frequência com que ocorre o estado de portador de *N. meningitidis* varia conforme a idade, o número e o grau de proximidade dos contatos (CAUGANT e MAIDEN, 2009). Os jovens entre 20 a 24 anos possuem as maiores taxas de portadores, seguidas pelos adolescentes e, em menores taxas, os primeiros anos de vida (CAUGANT e MAIDEN, 2009). Diferente da *N. meningitidis*, a prevalência de portadores de *N. lactamica* é predominante em crianças entre três meses até três anos de idade (GOLDSHNEIDER et al., 1969a; GOLD et al., 1978; TROTTER et al., 2006).

Um indivíduo pode ser portador tanto de *Nm* ou de *N. lactamica*, em diferentes momentos de sua vida, e por consequência os indivíduos que albergarem essas bactérias podem desenvolver e manter imunidade à DMI (GOLDSHNEIDER et al., 1969a; TROTTER et al., 2006).

Embora o estado portador apresente vantagens da imunização, esta condição favorece a circulação do meningococo na população, tornando o portador um reservatório da bactéria. Os ambientes de alta aglomeração favorecem o aumento da prevalência de portadores e

colonização de mais de uma cepa na nasofaringe e assim trocas genéticas por meio da transferência horizontal de genes podem acontecer, resultando em um novo clone potencialmente invasivo (CAUGANT e MAIDEN, 2009).

1.10 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL

A vigilância epidemiológica foi incorporada às atividades de saúde pública no Brasil e nos demais países da América Latina durante a Campanha de Erradicação da Varíola, no final da década de 1960 (FOSSAERT et al., 1974). Naquela oportunidade a vigilância foi implantada nas secretarias estaduais de saúde, com foco na varíola e organizaram-se em torno das Unidades de Vigilância Epidemiológica (UVE) que se articulavam com postos de notificação (RISI, 2018). O primeiro Boletim Epidemiológico foi criado em 1969, sob a responsabilidade do Centro de Investigações Epidemiológicas (CIE), órgão do Ministério da Saúde responsável pelo apoio às secretarias estaduais de saúde para a estruturação das UVE (RISI, 1992).

Estas iniciativas foram fortalecidas pela recomendação da Organização Pan Americana de Saúde, formulada em 1970, de incorporação da vigilância às atividades rotineiras desenvolvida pelos serviços nas Américas. Tal fato, levou as secretarias estaduais de saúde a reorganizarem seus sistemas de notificação compulsória de doenças, a fim de agilizar as medidas de controle. Esse processo desenvolveu-se de forma heterogênea no país, no entanto, alguns estados se destacaram, especialmente o estado do Rio Grande do Sul (WALDMAN, 2006).

Um evento que, de certa forma, torna clara a relevância da implantação da vigilância foi a grande epidemia de doença meningocócica invasiva que atingiu boa parte do Brasil de 1971 a 1975, afetando principalmente as Regiões Sul e Sudeste do país (MENEGHEL, 1989; PURICELLI et al., 2004; DE MORAES E BARATA, 2005). A experiência adquirida durante essa epidemia, certamente contribuiu para a elaboração da proposta de criação de um Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE), o qual foi formalmente criado pelo Ministério da Saúde em 1975, pela Lei nº 6.259. Entre as doenças de notificação compulsória incluídas no SNVE está a doença meningocócica, apresentada pela Portaria GM/MS nº 314 de 27 de agosto de 1976, atualmente revogada.

Para o controle dessa onda epidêmica de DMI, promoveu-se em 1975 a primeira grande campanha de vacinação em massa, de âmbito nacional, que obteve uma cobertura acima de 90% da população em apenas três dias. Essa experiência foi relevante para o sucesso do Programa Nacional de Imunizações (PNI), uma vez que, a partir daí e especialmente a partir da década de 1980, essa estratégia passa a ser amplamente utilizada (WALDMAN et al., 1999).

Dentre as iniciativas decorrentes da implantação do SNVE, temos a padronização da Declaração de Óbito e da Ficha de Notificação, a criação de laboratórios para o controle de qualidade de vacinas e a criação do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública e, no âmbito deste, a designação do primeiro Laboratório de Referência Nacional para meningites bacterianas, de responsabilidade do Instituto Adolfo Lutz (WALDMAN et al., 1999).

Desde a implantação do SNVE em 1970 até a década de 1980, as características básicas se restringem a doenças infecciosas de notificação compulsória e agravos inusitados à saúde (WALDMAN, 2006). A partir de 1993, com o avanço das tecnologias de informação, os dados gerados pelos sistemas de vigilâncias passam a ser registrados de forma eletrônicas com a criação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), implantados de forma gradual nos estados e municípios. A partir de 1998, o uso do SINAN foi regulamentado e com a obrigatoriedade da alimentação regular da base de dados nacional pelos municípios, estados e Distrito Federal (MS, 2006).

1.11 DOENÇA MENINGOCÓCICA INVASIVA NO BRASIL

A DMI é a principal causa de meningite bacteriana no Brasil (AZEVEDO et al., 2013) e se apresenta com níveis endêmicos elevados, de ocorrências periódicas de ondas epidêmicas em suas principais áreas metropolitanas, sendo o país da América Latina com as maiores taxas de incidência e mortalidade (SÁFADI et al., 2013).

Nos anos 70, o país vivenciou a maior epidemia de DMI já registrada com 58.386 casos (1971-79) sendo 31.486 (53,9%) só em 1974 (MENEGHEL, 1989). A epidemia teve o epicentro em São Paulo com a sobreposição de duas ondas epidêmicas, uma provocada pelo sorogrupo C com início em 1971 e a segunda, pelo sorogrupo A, em 1974, quando a incidência chegou a 179/100.000 habitantes-ano (10.672 casos) em São Paulo (DE MORAES e BARATA,

2005). Os estados da Região Sul também apresentaram alta morbidade, o Rio Grande do Sul apresentou 2.892 casos de DMI em 1974 (MENEGHEL, 1989) e Santa Catarina com 831 casos (PURICELLI et al., 2004). Nessa oportunidade efetuou-se uma vacinação em massa com a vacina polissacarídica contra os meningococos A e C, declinando significativamente tanto em São Paulo como em Santa Catarina, sugerindo efetividade desta intervenção (PURICELLI et al., 2004; DE MORAES e BARATA, 2005).

A partir de 1987, tem início as duas ondas epidêmicas associadas aos sorogrupos B e C em diversos municípios do país. No início da década de 1990, Rio de Janeiro (GAMA et al., 1997), São Paulo (DE MORAES e BARATA, 2005; MASUDA et al., 2015), Paraná (SACCHI et al., 1994), Santa Catarina (PURICELLI et al., 2004) e Rio Grande do Sul (BAETHGEN et al., 2008) sofreram epidemias pelos sorogrupos B e C. Em 1989 a 1991, foi realizada uma campanha em massa com uma vacina cubana para meningococo B e C (polissacarídica), atingindo faixas etárias de seis meses a nove anos de idade. Esta intervenção, porém, não interrompeu as epidemias pelos dois sorogrupos, as quais atingiram seu pico em 1995-1996 (PURICELLI et al., 2004; DE MORAES e BARATA, 2005; BAETHGEN et al., 2008; BARROSO et al., 2010).

A partir do início do século XXI, a incidência do sorogrupo C passa ser predominante na Região Sudeste em 2002 (DE MORAES e BARATA, 2005; BARROSO et al., 2010; NASCIMENTO et al., 2012; CONDE, 2014; MASUDA et al., 2015), Centro-Oeste em 2005 (TAUIL et al., 2014), Nordeste em 2007 (CARDOSO et al., 2012), Norte em 2008 e Sul em 2012 (DE MORAES et al., 2017).

Diversos surtos têm sido relatados no Brasil causados pelo sorogrupo C, associado ao complexo clonal ST-103, possivelmente responsável pelo aumento da incidência da doença meningocócica invasiva causada pelo sorogrupo C (LEMOS et al., 2006). Outro sorogrupo que merece destaque seria o sorogrupo W pertence ao complexo clonal ST-11 que tem sido isolado em diversas cidades do Brasil (LEMOS et al., 2010), cuja cepa é geneticamente distinta ao do evento Hajj (MUSTAPHA et al., 2016).

Na Região Sul, apesar do histórico de grandes epidemias da DMI nas décadas de 1970 a 1990, pouco se sabe sobre o comportamento da DMI no século XXI. Sabemos pelos dados públicos disponíveis (RIPSA, 2012) que houve uma redução da incidência da DMI no período anterior à introdução da VCMC, cujo comportamento foi diferente ao encontrado na região

Sudeste, onde observamos a redução da incidência após a introdução da vacina (RISPA, 2012; CONDE, 2014).

Portanto, o melhor conhecimento desse processo é relevante para subsidiar o aprimoramento das estratégias de controle em países em desenvolvimento e também em áreas metropolitanas de porte populacional médio do Brasil que ainda apresentam taxas muito elevadas de morbimortalidade por DMI. O foco da presente proposta é o estudo dessas questões na região Sul do Brasil com maior detalhamento no município de Curitiba. O município de Curitiba apresenta condições muito favoráveis para o estudo da mudança do comportamento da DMI e de seus determinantes, pois, além de ser a mais populosa entre as três capitais de estados do sul, possui um sistema de saúde muito bem estruturado, dispõe de vigilância de doenças infecciosas com tradição de qualidade e é a capital com as coberturas vacinais mais elevadas do país (LUHM et al., 2011). Ademais, todas as unidades públicas de saúde do município dispõem de prontuário eletrônico com um componente para registro nominal de vacinação (LUHM e WALDMAN, 2009).

2 OBJETIVOS

Analisar a tendência e descrever mudanças no comportamento da doença meningocócica invasiva e estimar o impacto da vacina conjugada do meningococo C nas capitais da região Sul do Brasil, no período de 1991 a 2015 e investigar as características sociodemográficas, econômicas e de intervenções tecnológicas associadas aos casos pertencentes a *cluster* da doença no município de Curitiba (PR), no período de 2001 a 2014.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1 - Analisar a tendência da incidência e da mortalidade da DMI no período de 1991 a 2015 para as capitais da região Sul: Curitiba (PR), Florianópolis (SC) e Porto Alegre (RS), para investigar potenciais mudanças de comportamento.

2 – Descrever a epidemiologia da DMI no período de 2001 a 2015 para as capitais da região Sul do Brasil: Curitiba (PR), Florianópolis (SC) e Porto Alegre (RS), segundo características socioeconômicas e demográficas, distribuição dos sorogrupos e gravidade da doença.

3- Estimar o impacto da VCMC na incidência da DMI para as capitais da Região Sul: Curitiba (PR), Florianópolis (SC) e Porto Alegre (RS), no segundo e no quinto ano após a introdução da vacina e por faixa etária.

4 – Analisar o coeficiente de correlação da incidência da DMI com a evolução de indicadores sociais e econômicos e da prevalência de fatores de risco para a doença nas capitais da Região Sul: Curitiba (PR), Florianópolis (SC) e Porto Alegre (RS), para o período de 1991 a 2010.

5 – Descrever comparativamente os casos associados e não associados a *clusters* de DMI e sua distribuição espacial no município de Curitiba-PR, abrangendo o período de 2001 a 2014.

6 – Investigar os potenciais fatores associados aos casos de DMI pertencentes à *cluster* no município de Curitiba-PR no período de 2001 a 2014.

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

Trata-se de estudo ecológico com um componente descritivo e outro analítico.

3.2 ÁREA DE ESTUDO

A área de estudo abrange as três capitais da região Sul do Brasil: Porto Alegre (RS), Florianópolis (SC) e Curitiba (PR), as quais possuem áreas territoriais que variam de 437,42 km² em Curitiba, 496,68 km² em Porto Alegre e 675,41 km² em Florianópolis. As populações residentes, em 2010, situavam-se em 1.751.907 habitantes em Curitiba, 1.409.351 em Porto Alegre e 421.240 em Florianópolis (IBGE, 2010).

Os indicadores socioeconômicos e de saúde da Região Sul evoluíram favoravelmente desde a década de 1990 até 2010, o Índice de Desenvolvimento Humano da região se elevou de 0,660 para 0,825, a porcentagem de pobres e extremamente pobres diminuiu de 11% para 7%, e as taxas de mortalidade infantil de 24/1000 para 11/1000 nascidos-vivos (IBGE, 2010)

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo abrangeu todos os casos confirmados de DMI notificados à vigilância dos municípios de Curitiba (PR), Florianópolis (SC) e Porto Alegre, entre 01 de janeiro de 1991 a 31 de dezembro de 2015 em residentes nesses municípios.

3.4 DEFINIÇÕES E CONCEITOS

Adotamos a definição de caso confirmado de DMI utilizada pelo Ministério da Saúde, ou seja, o indivíduo independentemente do sexo ou da idade, que apresentou qualquer das formas clínicas da DMI (meningite, meningite com meningococemia e meningococemia) com diagnóstico etiológico em amostras de sangue ou líquido confirmado por bacterioscopia, cultura, testes indiretos (contra-imunoeletroforese, aglutinação ou látex), RT-PCR, ou ainda, por critério clínico-epidemiológico, mediante achados de necropsia com necrose aguda de suprarrenal compatível com síndrome de Waterhouse-Friederichsen ou por quadro de *Purpura fulminans*, associado ou não a meningite.

Definimos como óbito por DMI no período de 1991 a 2000 aqueles que tiveram essa doença como causa básica de morte, conforme a nona e décima revisão da Classificação Internacional de Doença (CID-9 e CID-10). No período de 1991 a 1995, utilizou-se o código 036 do CID-9 e de 1996 a 2000, o código A39, do CID-10. No período de 2001 a 2015, considerou como óbito por DMI, aqueles indivíduos notificados pela vigilância como casos confirmados de DMI e que evoluíram para o óbito, registrado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

3.5 CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Incluíram-se no estudo os casos de DMI notificados e confirmados pela vigilância dessa doença, cujo início dos sintomas ocorreu no período de 1 de janeiro de 1991 a 31 de dezembro de 2015, entre residentes nos Municípios de Porto Alegre (RS), Florianópolis (SC) ou em Curitiba (PR). Para o município e cujas informações disponíveis nas bases de dados permitiram a confirmação do caso, segundo as definições adotadas pelo estudo.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Excluíram-se os casos de meningites bacterianas que não foram causados pela *Nm* e aqueles que não residiam nos municípios de Porto Alegre (RS), Florianópolis (SC) ou em Curitiba (PR).

3.7 FONTE DE DADOS

As fontes utilizadas para a obtenção das bases de dados dos casos e óbitos com informações individuais de DMI, foram: (i) Ministério da Saúde sem identificação nominal dos casos nas capitais da Região Sul (Florianópolis e Porto Alegre) no período de 2001 a 2014 e; (ii) Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba com identificação nominal dos casos de DMI de Curitiba, relativos ao período 2001 a 2014.

Para o período de 1991 a 2000 e para 2015, não foi possível obter informações individuais dos casos, logo as informações dos casos agregados foram obtidas por diversas as fontes e base de dados descritas a seguir.

As fontes e bases de dados para obtenção dos casos agregados de DMI, relativos aos:

- Casos de DMI: i) Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para o ano de 2015 das capitais da Região Sul; ii) Rede Intergerencial de Informações para a Saúde (RIPSA) para o período de 1998 a 2000 das capitais da região Sul (RIPSA, 2012); iii) Boletim Epidemiológico de Porto Alegre para dados agregados de Porto Alegre, para o período 1991 a 1997 (SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001); iv) Boletim Epidemiológico de Curitiba para dados agregados de Curitiba, para o período de 1991 a 1997 (SMS-CURITIBA, 2015) e; v) Dissertação de mestrado de BERTONCINI (2001) para dados agregados que foram estimados para a capital Florianópolis a partir dos dados da Região da Metropolitana de Florianópolis para o período de 1991 a 1997.

- Óbitos de DMI: Sistema de Informações sobre Mortalidade para dados agregados de mortalidade das três capitais para o período de 1991 a 2000 (SIM, 2015), sendo que de 1991 a 1995 pelo CID-9 e de 1996 a 2000 pelo CID-10.

Para o período de 1991 a 2010, as informações dos indicadores socioeconômicos, demográficos, populacionais e de cobertura vacinal foram obtidas pelo(a): i) Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010); ii) Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD, 2010); iii) Instituto de Pesquisa e Planejamento Urbano de Curitiba (IPPUC, 2010) e; iv) Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI, 2013; SI-PNI, 2016)

As fontes de dados para a obtenção dos *shapes*(vetores) dos mapas de Curitiba foram obtidas pelo(a): i) Instituto de Pesquisa e Planejamento Urbano de Curitiba (IPPUC, 2010) e: ii) Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010).

3.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis do estudo descritivo foram as características sóciodemográficas (sexo, idade), relativas ao agente (sorogrupo); ao tempo (mês e ano de ocorrência), ao espaço (distribuição dos casos segundo o local de residência), desfechos (cura, óbito) e intervenções de saúde pública (VCMC).

As variáveis do estudo ecológico para a análise de tendência e de correlação foram as características sociodemográficas, as taxas de incidência ajustadas para a idade da DMI, taxa de mortalidade ajustadas para a idade da DMI e ano de ocorrência e área de residência.

3.9 ORGANIZAÇÃO E MANEJO DOS DADOS

O banco de dados do estudo descritivo da DMI, utilizado para a estimativa do impacto da VCMC, das capitais da região Sul incluía os casos individuais não identificados de DMI da vigilância dos municípios de Curitiba/PR, Florianópolis /SC e Porto Alegre/RS obtidos na base

dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, abrangendo o período de 2000 a 2014.

O banco de dados para analisar a tendência da DMI nas três capitais da região Sul do Brasil e de correlação das incidências com indicadores socioeconômicos e demográficos abrangeu o período de 1991 a 2015 e foi composto pelas taxas médias anuais de incidência e mortalidade por capital e pelos indicadores socioeconômicos e de saúde dos censos de 1991, 2000 e 2010.

Para a estimação anual dos sorogrupos sem informação e dos dados entre os anos censitários (1991, 2000 e 2010) dos indicadores de socioeconômicos e de saúde foram interpolados pela função linear entre os pontos.

O banco de dados para descrever os *clusters* e confeccionar os mapas dos casos/cluster de DMI do município de Curitiba no período de 2001 a 2015 foi composto pelos casos individuais de DMI da vigilância dos municípios de Curitiba/PR da base dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Elaboraram-se dicionários das variáveis desses quatro bancos. Os dados foram analisados utilizando os programas Microsoft Excel 2016, SPSS, versão 22[®] (LEAD Technologies, Inc.) e Intercooled Stata, versão 13[®] (StataCorp LP).

3.10 ANÁLISE DE DADOS

O estudo descritivo abordou as características relativas ao espaço, pessoa, tempo, no período de 2001 a 2015 para cada capital da região Sul. Para tanto, apresentaram-se as distribuições percentuais, as médias e medianas, conforme as características das variáveis de interesse (categóricas ou contínuas). A apresentação dos dados se efetuou mediante distribuições de frequências nas formas de tabelas e gráficos. Para a análise comparativa das variáveis categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado, qui-quadrado de tendência e o teste exato de Fischer. Para comparação das variáveis contínuas, verificou-se inicialmente a distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov–Smirnov. Para as variáveis contínuas, quando a distribuição era normal, as comparações foram feitas por meio dos testes t-Student e análise de variância e quando a mesma não era normal, utilizou-se os testes de Mann-Whitney

ou Kruskal-Wallis.

As taxas de incidência e de mortalidade foram estimadas para o período de 1991 a 2015, tomando como numerador os casos e óbitos por DMI e como denominador a população estimada para o meio do período de cada ano. As taxas brutas de incidência e mortalidade para o período de 1991 a 1997 não puderam ser ajustadas por só dispormos de informações relativas ao total anual de casos e óbitos, sem especificação da idade. Para o período de 1998 a 2015, as taxas foram ajustadas por idade pelo método direto, considerando a população padrão a soma das capitais da região Sul do ano de 2010. Estimaram-se as taxas de incidência e de mortalidade da DMI, totais e por faixa etária no período de 1998 a 2015.

A análise da tendência utilizou a incidência para o período de 1991 a 2015 por capital e para a região como um todo. Diagramas de dispersão entre a taxa de incidência e os anos de ocorrência foram traçados para determinar a possível função expressada e assim estimar os modelos de regressão polinomial. Estimou-se o modelo para os períodos: 1991 a 2000, 2001 a 2010 e 2011 a 2015. Considerou-se como variável dependente a taxa de incidência e como variável independente o ano menos o ano correspondente ao ponto médio do período analisado (ano-centralizado). A utilização da variável ano-centralizado tem como finalidade minimizar a autocorrelação entre os termos da equação dos modelos de regressão polinomial. Consideramos o coeficiente de determinação (R^2) como medida de precisão do modelo e tendência significativa quando o $p < 0,05$. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar aderência da série à distribuição Normal e todas as séries apresentaram distribuição Normal.

Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson para identificar a intensidade e a direção da relação linear entre a taxa de incidência e os indicadores socioeconômicos, de saúde e sorogrupo, analisados em dois períodos: 1991 a 2000 e 2000 a 2010. Esses dados foram apresentados em diagramas de dispersão com seus respectivos coeficientes de correlação e valor de p . A intensidade da relação das duas variáveis foi verificada pelo coeficiente de correlação (r), e a direção pelo sinal positivo ou negativo. Considerou-se como estatisticamente significantes, os valores de p menores que 0,05.

Para quantificar o impacto da VCMC na população, estimaram-se as incidências médias anuais entre os anos de 2007 a 2015 por faixas etárias e divididos casos de DMI pelo sorogrupo C e casos de DMI considerando todos sorogrupos. Em seguida, calculou-se a Razão de Taxa (RT) dos anos de 2012 e 2015, respectivamente dois e cinco anos após a introdução da VCMC, comparando com o ano de referência: 2009. Quando a RT foi menor que um, estimou-se a

fração prevenida na população (FPP), como resultado do impacto da VCMC na incidência da DMI na população. O cálculo da estimativa da FPP foi: $FPP = (1 - \text{Razão de Taxas}) * 100$.

Por fim, para o estudo mais detalhado da DMI nas capitais da Região Sul, selecionamos a Capital Curitiba para descrição dos casos esporádicos e dos *cluster* e seus potenciais fatores associados no período de 2001 a 2014. Realizou-se o georreferenciamento dos casos de DMI no município de Curitiba ocorridos no período de 2001 a 2014 (N=624) por meio do LatLog.net (disponível em: <https://www.latlong.net>). Os casos de DMI foram dispostos no mapa de kernel, onde a concentração de casos (*hotspots*, de dois ou mais casos) foi determinada em um raio de 500m a cada triênio no período de 2001 a 2014 no município de Curitiba. Os mapas foram confeccionados utilizando o programa QGIS 2.14.21 – Essen. A partir da identificação dos *cluster*, os mesmos foram descritos e comparados com os casos esporádicos segundo características sociodemográficas, econômicas e biológicas. Usamos a regressão logística múltipla não-condicional para investigar os fatores associados ao *cluster*, tomando como variável dependente (desfecho) o caso pertencente a *cluster* e como variável independente o ano calendário, indicadores demográficos, biológicos e socioeconômicos. A existência de associação entre ser caso pertencente ao *cluster* com os demais fatores após ajuste para potenciais confundidores foi investigada pelas estimativas não ajustadas e ajustadas da *odds ratio*, com os respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). Consideramos significativas as variáveis com valor de $p < 0,05$. Incluímos as variáveis independentes com valor de $p < 0,20$ a partir da análise bivariada. As análises foram feitas utilizando o software Stata versão 13.0. Também foram apresentados mapas de distribuição dos casos de DMI por sorogrupo a cada triênio no período de 2001 a 2014 e da distribuição da mediana da renda per capita mensal (em salários mínimos) por bairro no ano de 2010.

3.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DA PESQUISA

A pesquisa seguiu as recomendações da Resolução nº 466 de 12/12/2012, do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. Esse projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da USP (processo nº 35783914.4.0000.5421) (ANEXO 1); e da Secretaria Municipal de Curitiba (processo nº

35783914.4.3001.0101) (ANEXO 2). Os autores assumem o compromisso de manter o anonimato dos sujeitos da pesquisa, garantindo privacidade e a confidencialidade das informações dos envolvidos (APÊNDICE 1). Os dados obtidos foram utilizados, exclusivamente, para essa pesquisa e os seus resultados serão amplamente divulgados em eventos e periódicos científicos e entre profissionais de saúde. Para os dados obtidos pelos sistemas de informação de saúde, o estudo possui a anuência da Secretaria Municipal de Saúde para realização do projeto (ANEXO 3).

4 RESULTADOS

Dados gerais

Foram incluídos no estudo 2.837 casos de DMI ocorridos nas capitais da região Sul do Brasil no período de 1991 a 2015, sendo que 54,4% (1543/2837) ocorreram em Curitiba, 30,5% (866/2837) em Porto Alegre e 15,1% (428/2837) em Florianópolis. Dos 2.837 casos, 59,9% (1700/2837) ocorreram de 1991 a 2000, 33,3% (944/2837) de 2001 a 2010 e 6,8% (193/2837) de 2011 a 2015. Na Figura 1 foram apresentadas as fontes de informação para cada período de forma esquemática.

Os dados relativos ao período de 1991 a 2000 e ao ano de 2015 abrangeram 1.739 casos de DMI, os quais foram obtidos e analisados na forma agregada e incluídos na série histórica para estudo de tendência (Figura 1).

Os dados relativos ao período de 2001 a 2014 para Curitiba, Florianópolis e Porto Alegre abrangeram 1.098 casos, em relação aos quais tivemos informações individuais (Figura 1). Em Curitiba, dos 675 casos notificados durante o período de 2001 a 2014, foram excluídos 40 por serem casos de meningite por outra etiologia não *Nm* e, ao final, foram incluídos no estudo 624 casos (Figura 2A). Em Florianópolis e Porto Alegre, no período de 2001 a 2014, foram notificados 476 casos de DMI dos quais excluíram-se dois por não residirem nas capitais, portanto, foram estudados 474 casos (Figura 2B).

Para o período de 1991 a 2015, as informações relativas ao sorogrupo estavam disponíveis para 39,9% (1.133/2.837) dos casos de DMI, variando de 54,5% (618/1133) no período de 1991-2000 a 45,5% (515/1133) de 2001 a 2015 (Figura 1C). Nesse último período, essas proporções situaram-se em 51,9% (191/368) em Porto Alegre, 45,5% (288/633) em Curitiba e 26,5% (36/136) em Florianópolis, com variações em cada capital durante o período (Tabela 1).

Figura 1- Digrama discriminando as fontes de informação para dados individuais e agregados utilizados na pesquisa, para casos, óbitos e sorogrupo, relativos às três capitais da Região Sul do Brasil, período de 1991 a 2015.

A) Casos

Dados dos casos (n=2.837)

A) Óbitos

Dados dos óbitos (n=339)

B) SOROGRUPOS

Dados dos sorogrupos (n=1.133)

¹ (BERTONCINI, 2001); ² (RIPSA, 2012); ³ (SMS-CURITIBA, 2015); ⁴ (SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001); ⁵ (SINAN, 2015); ⁶ (SIM, 2015).

Figura 2 - Diagrama do processo de seleção dos casos de doença meningocócica invasiva com informações individuais de para a inclusão no estudo, com as respectivas fontes de dados. Capitais da Região Sul, 2001-2014.

A) Curitiba – PR

B) Florianópolis-SC e Porto Alegre-RS

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2014).

Tabela 1 - Doença meningocócica invasiva nas três capitais da Região do Brasil, segundo sexo, idade, forma clínica e sorogrupo para o período de 2001 a 2015.

Características	Curitiba-PR		Florianópolis-SC		Porto Alegre-RS		Total	
	2001-2010 (N=555)*		2011-2015 (N=78)*		2001-2010 (N=275)*		2011-2015 (N=93)*	
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
Sexo								
Feminino	45,9 (255)	43,6 (34)	40,4 (46)	40,9 (9)	48,4 (133)	48,4 (45)	46,0 (434)	45,6 (88)
Masculino	54,1 (300)	56,4 (44)	59,6 (68)	59,1 (13)	51,6 (142)	51,6 (48)	54,0 (510)	54,4 (105)
Faixa etária								
Menor 1 ano	15,5 (86)	19,2 (15)	22,3 (25)	9,5 (2)	19,5 (53)	20,4 (19)	17,5 (164)	18,8 (36)
1 a 4 anos	36,2 (201)	34,6 (27)	30,4 (34)	19,0 (4)	32,0 (87)	22,6 (21)	34,3 (322)	27,1 (52)
5 a 9 anos	20,5 (114)	14,1 (11)	17,0 (19)	33,3 (7)	16,9 (46)	7,5 (7)	19,1 (179)	13,0 (25)
10 a 19 anos	13,5 (75)	6,4 (5)	11,6 (13)	14,3 (3)	11,0 (30)	20,4 (19)	12,6 (118)	14,1 (27)
20 a 39 anos	7,0 (39)	12,8 (10)	11,6 (13)	19,0 (4)	11,4 (31)	12,9 (12)	8,8 (83)	13,5 (26)
40 a 59 anos	5,9 (33)	10,3 (8)	4,5 (5)	4,8 (1)	7,4 (20)	7,5 (7)	6,2 (58)	8,3 (16)
60 anos e mais	1,3 (7)	2,6 (2)	2,7 (3)	0,0 (0)	1,8 (5)	8,6 (8)	1,6 (15)	5,2 (10)
Média (em anos) ¹	9,7	12,9	10,2	13,7	11,2	19,2	10,3	15,9
Mediana (em anos) ¹	4,0	4,0	4,0	9,0	4,0	7,0	4,0	6,0
Forma clínica								
MCC	30,8 (171)	43,6 (34)	32,5 (37)	22,7 (5)	29,5 (81)	23,7 (22)	30,6 (289)	31,6 (61)
MM	14,2 (79)	17,9 (14)	21,9 (25)	54,5 (12)	30,9 (85)	26,9 (25)	20,0 (189)	26,4 (51)
MM+MCC	55,0 (305)	38,5 (30)	45,6 (52)	22,7 (5)	39,6 (109)	49,5 (46)	49,4 (466)	42,0 (81)
Sorogrupo								
B	75,2 (194)	40,0 (12)	70,0 (21)	50,0 (3)	75,6 (93)	20,6 (14)	74,9 (308)	27,9 (29)
C	22,9 (59)	43,3 (13)	16,7 (5)	50,0 (3)	8,9 (11)	51,5 (35)	18,2 (75)	49,0 (51)
W	1,6 (4)	10,0 (3)	0,0 (0)	0,0 (0)	14,6 (18)	26,5 (18)	5,4 (22)	20,2 (21)
Outros	0,4 (1)	6,7 (2)	13,3 (4)	0,0 (0)	0,8 (1)	1,5 (1)	1,5 (6)	2,9 (3)
Amostras sorogrupadas	46,5 (258)	38,5 (30)	26,3 (30)	27,3 (6)	44,7 (123)	73,1 (68)	43,5 (411)	8,9 (104)

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

¹ – Dados disponíveis de 2001 a 2014. *: A soma dos casos de DMI das categorias de cada variável pode ser inferior ao número de casos estudados em virtude da não completude dos dados.

Comportamento da DMI nas capitais da Região Sul (1991-2015)

De 1991 a 2000, ocorreram 1.700 casos de DMI nas três capitais, sendo em Curitiba 53,5% (910/1700), em Florianópolis 17,2% (292/1700) e em Porto Alegre 29,3% (498/1700). De 2001 a 2010, confirmaram-se 944 casos de DMI nas três capitais, dos quais 58,8% (555/944) ocorreram em Curitiba, 12,1% (114/944) em Florianópolis e 29,1% (275/944) em Porto Alegre. Finalmente, de 2011 a 2015, tivemos 193 casos, dos quais 40,4% (78/193) ocorreram em Curitiba, 11,4% (22/193) em Florianópolis e 48,2% (93/193) em Porto Alegre.

Durante o período de 2001 a 2015, para os quais dispomos de dados relativos ao sexo, idade e forma clínica, verificamos que nas três capitais houve predomínio do sexo masculino com 54,1% (615/1137) e da faixa etária de menores de cinco anos com 50,7% (574/1131) dos casos.

A proporção de crianças menores de cinco anos variou de 51,8% (486/939) em 2001 a 2010, para 45,8% (88/192) em 2011 a 2015 ($p=0,078$) (Tabela 1). Por sua vez, nesses mesmos períodos, essa proporção declinou em Florianópolis, respectivamente, de 52,7% (69/112) para 28,5% (6/21) ($p=0,005$), em Porto Alegre variou de 51,5% (140/272) para 43,0% (40/93) ($p=0,100$) e em Curitiba se mantém estável com 53,0% nos dois períodos ($p=0,408$) (Tabela 1).

A média e mediana de idade no período de 2001 a 2014 foi de, respectivamente, 11,1 e 4,0 anos. No período de 2001 a 2010, a média e mediana de idade foram de, respectivamente, 10,3 e 4,0 anos e elevaram-se para 15,9 e 6,0 no período de 2011 a 2014 ($p=0,30$; $p=0,059$). O deslocamento da média e mediana para as idades mais elevadas foi observado a partir de 2006, sendo mais acentuado no período posterior à introdução da VCMC (2011 a 2014) nas três capitais.

A distribuição dos casos segundo as formas clínicas, nas três capitais estudadas, no período de 2001 a 2015, mostrou 30,8% (350/1137) de casos de meningococcemia, 21,1% (240/1137) de meningite meningocócica e 48,1% (547/1137) de meningite meningocócica com meningococcemia, sem grandes variações entre os períodos anterior (2001 a 2010) e posterior à introdução da VCMC (2011 a 2015).

Em Curitiba, a distribuição dos casos de DMI, segundo formas clínicas, no período de 2001 a 2015 apresentou 14,7% (93/633) de meningite meningocócica, 32,4% (205/633) de meningococcemia e 52,9% (335/633) de meningite meningocócica com meningococcemia.

Comparando o período anterior de (2001 a 2010) ao posterior à introdução da VCMC (2011 a 2015), a proporção de casos de meningococemia aumentou de 30,8% (171/555) para 43,6% (34/78) ($p=0,017$) e os casos de meningite meningocócica mantiveram-se estáveis variando de 14,2% (79/555) a 17,9% (17/78) ($p=0,058$) (Tabela 1).

Em Florianópolis, a distribuição porcentual das formas clínicas, no período de 2001 a 2015, foi de: 30,9% (42/136) de meningococemia, 27,2% (37/136) de meningite meningocócica e 41,9% (57/136) de meningite meningocócica com meningococemia. No entanto, observamos uma variação que não se mostrou estatisticamente significativa, na proporção de casos de meningococemia comparando o período anterior (2001 a 2010) com o posterior à VCMC (2011 a 2015) de 32,5% (37/114) para 22,7% (5/22) ($p=0,257$). Em contrapartida, a proporção de casos de meningite meningocócica ocorreu em maior frequência, aumentando de 21,9% (25/114) em 2001 a 2010 para 54,5% (12/22) em 2011 a 2015 ($p=0,002$) (Tabela 1).

A distribuição proporcional dos casos de DMI, segundo as formas clínicas, em Porto Alegre, no período de 2001 a 2015, foi de: 28,0% (103/368) de casos de meningococemia, 29,9% (110/368) de casos de meningite meningocócica e 42,1% (155/368) de meningite meningocócica com meningococemia. Entre os períodos anterior (2001 a 2010) e posterior (2011-2015) à introdução da VCMC, a distribuição de casos de meningococemia variou pouco, de 29,5% (81/275) para 23,7% (22/93) ($p=0,173$); nos casos de meningite meningocócica de 30,9% (85/275) para 26,9% (25/93) ($p=0,273$) e; nos casos de meningite meningocócica com meningococemia, de 39,6% (109/275) para 49,5 (46/93) ($p=0,062$) (Tabela 1).

No período de 2001 a 2015, entre os casos de DMI com informação laboratorial, as capitais da região Sul apresentaram proporção de sorogrupo B de 65,4% (337/515), 24,5% de C (126/515), 8,3% de W (43/515) e 1,7% (9/515) os demais sorogrupos (Tabela 1).

No período de 1991 a 2015, foram registrados 339 óbitos por DMI nas capitais da região Sul, com ocorrência de 64,6% (219/339) em Curitiba, 26,0% (88/339) em Porto Alegre e 9,4% (32/339) em Florianópolis.

Somente temos óbitos de DMI com informações de sorogrupo entre os anos de 2001 a 2015. Nesse período, esse dado é disponível para 54,9% (90/164) das mortes por essa causa, sendo variável por capital: Porto Alegre com 60,0% (27/45), Curitiba com 57,0% (57/100) e Florianópolis 31,6% (6/19)

A análise dos dados globais da DMI, para as três capitais da região Sul do país, apontou um comportamento que se caracteriza pela existência de três períodos bem distintos. Um deles ocorreu entre os anos de 1991 e 2000, com elevada incidência média de 5,3/100.000 hab-ano, porém, com pouca variação, ou seja, sem tendência ($y=5,98-0,02x-0,08x^2$, $R^2=0,426$, $p=0,143$). O segundo foi entre 2001 e 2010, com incidência anual média de 2,3/100.000 hab-ano e com forte tendência de declínio ($y=2,42-0,30x$, $R^2=0,914$, $p<0,001$). O terceiro foi entre 2011 e 2015, com uma taxa de incidência média de 1,0/100.000 hab-ano, com baixos patamares de incidência, no entanto, sem expressar de forma nítida o impacto da introdução da VCMC, pois não houve tendência ($y=0,78+0,37x+0,13x^2-0,12x^3$, $R^2=0,976$, $p=0,195$) (Figura 3A). A análise de tendência da incidência para o período de 1991 a 2010 se encontra no APÊNDICE 2.

No período de 1991 a 2010, as proporções de sorogrupos foram semelhantes entre as décadas de 1990 e 2000 com média de 66,6% (685/1028) de casos pelo B, 29,9% pelo C (307/1028), 2,9% de W (30/1028) e 0,6% (6/1028) os demais sorogrupos. No entanto, de 2011 a 2015, o sorogrupo predominante foi C com 48,6% (51/105), 27,6% de B (29/105), 21,0 % de W (22/105) e 2,9% (3/105) os demais sorogrupos (Figura 4A).

No período de 2001 a 2014, o qual dispomos de informação de mês de ocorrência, a DMI apresentou clara sazonalidade nas capitais da região Sul, com taxas de incidência mais elevadas entre os meses de junho e setembro, com pico em julho. Esse padrão foi observado até 2011, no entanto, a partir de então essa variação deixa de ser regular (Figura 5). Vale salientar, que em Porto Alegre verificamos o retorno da sazonalidade em 2014 e 2015 (Figura 5D).

No período de 2001 a 2014, nas capitais da região Sul, a incidência no sexo masculino foi maior com 2,5/100.000 hab-ano e no feminino de 1,9/100.000 hab-ano, com razão de taxas (RT) de 1,3 (IC95%:1,1-15, $p<0,001$). O mesmo foi observado em Curitiba, com incidência no sexo masculino de 2,9/100.000 hab-ano e de 2,2/100.000 hab-ano no feminino, com RT de 2,3 (IC95%: 2,2-2,6, $p<0,001$) e; em Florianópolis com incidência de 2,8/100.000 hab-ano em homens e 1,9/100.000 hab-ano em mulheres, com RT de 1,5 (IC95%:1,1-2,1, $p=0,013$). Em Porto Alegre não houve diferença no risco entre os sexos, com incidência de 1,8/100.000 hab-ano em homens e 1,6/100.000 hab-ano em mulheres, com RT de 1,2 (IC95%: 0,9-1,4, $p=0,105$).

Tabela 2 – Taxa anual média de incidência, de mortalidade e letalidade da doença meningocócica invasiva em diferentes em períodos. Capitais da Região Sul, período de 1991 a 2015.

Capital	Períodos	Incidência Total* Taxa (n)	Redução\$	Mortalidade* Taxa (n)	Redução\$	Letalidade**	Redução\$
Capitais da Região Sul	1991-1995	5,6 (819)	-	0,4 (73)	-	8,9	-
	1996-2000	5,0 (881)	-10,7	0,5 (102)	-	11,6	-
	2001-2005	2,9 (619)	-42,0	0,5 (97)	-	15,7	-
	2006-2010	1,6 (325)	-44,8	0,2 (36)	-60,0	11,1	29,3
	2011-2015	1,0 (193)	-37,5	0,2 (31)	-	16,1	-
	1991-2000	5,3 (1700)	-	0,4 (175)	-	10,3	-
	2001-2010	2,3 (944)		0,3 (133)		14,1	-
	2011-2015	1,0 (193)		0,2 (31)		16,1	-
	1991-2015	3,5 (2837)		0,3 (339)		11,9	
Curitiba-PR	1991-1995	6,6 (444)	-	0,5 (50)	-	11,3	-
	1996-2000	5,3 (466)	-20	0,7 (69)	-	14,8	-
	2001-2005	3,3 (345)	-37,7	0,6 (64)	-14,3	18,6	-
	2006-2010	2,0 (210)	-39,4	0,2 (20)	-66,7	9,5	-48,9
	2011-2015	0,8 (78)	-60,0	0,2 (16)	-	20,5	-
	1991-2000	5,9 (910)	-	0,6 (119)	-	13,1	-
	2001-2010	2,7 (555)		0,4 (84)		15,1	-
	2011-2015	0,8 (78)		0,2 (16)		20,5	-
	1991-2015	4,0 (1543)		0,4 (219)		14,2	
Florianópolis-SC	1991-1995	10,1 (134)	-	0,2 (4)	-	3,0	-
	1996-2000	9,7 (158)	-4	0,5 (9)	-	5,7	-
	2001-2005	4,1 (90)	-57,7	0,8 (15)	-	16,7	-
	2006-2010	1,2 (24)	-70,7	0,1 (2)	-87,5	8,3	-50,3
	2011-2015	1,0 (22)	-16,7	0,1 (2)	-	14,3	-
	1991-2000	9,9 (292)	-	0,4 (13)	-	4,5	-
	2001-2010	2,6 (114)		0,4 (17)	-	14,9	-
	2011-2015	1,0 (22)		0,1 (2)		14,3	-
	1991-2015	5,6 (428)		0,3 (32)		7,5	
Porto Alegre-RS	1991-1995	3,7 (241)	-	0,2 (19)	-	7,9	-
	1996-2000	3,5 (257)	-5,4	0,3 (24)	-	9,3	-
	2001-2005	2,2 (184)	-37,1	0,2 (18)	-33,3	9,8	-
	2006-2010	1,2 (91)	-45,5	0,2 (14)	-	15,4	-
	2011-2015	1,3 (93)	-	0,2 (13)	-	14,0	-9,1
	1991-2000	3,6 (498)	-	0,3 (43)	-	8,6	-
	2001-2010	1,7 (275)		0,2 (32)		11,6	-
	2011-2015	1,3 (93)		0,2 (13)	-	14,0	-
	1991-2015	2,6 (866)		0,2 (88)		10,2	

*:Taxa por 100.000 hab-ano (n); \$: Redução em relação ao período anterior

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPSA, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015); SIM, 2015 (1991 a 2000); SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

Figura 3 - Incidência da doença meningocócica invasiva no período de 1991 a 2015 e curva de tendência nas capitais da Região Sul por períodos: 1991 a 2000; 2001 a 2010; 2011 a 2015.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPSA, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

Figura 4 – Distribuição proporcional dos casos de doença meningocócica invasiva nas capitais da Região Sul do Brasil, segundo o sorogrupo, no período de 1991 a 2015.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPSA, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

*: proporção de casos de DMI com informação de sorogrupo.

Figura 5 – Incidência mês a mês da doença meningocócica invasiva, nas capitais da Região Sul do Brasil no período de 2001 a 2015.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

*Nota: as figuras A, B, C e D possuem escalas distintas.

Analisando a incidência por faixa etária entre os sexos, observamos que no período de 2001 a 2014, a taxa em indivíduos com até 20 anos de idade do sexo masculino foi de 6,4/100.000 hab-ano e no sexo feminino foi de 5,5/100.000 hab-ano, RT de 1,2 (IC95%: 1,0-1,3, $p=0,009$). No entanto, estas taxas se igualam entre os sexos nas faixas etárias acima dos 40 anos de idade, com 0,5/100.000 hab-ano cada (Figura 6A).

Em Porto Alegre, as incidências da DMI entre os sexos apresentaram inversão conforme a idade (Figura 6D). A taxa no sexo masculino em indivíduos com até 20 anos de idade foi 4,9/100.000 hab-ano e no feminino de 4,1/100.000 hab-ano, com RT de 1,2 (IC95%: 0,9-1,5, $p=0,076$) (Figura 6D). A incidência no sexo masculino em adultos acima de 40 anos foi de 0,3/100.000 hab-ano e no feminino foi 0,7/100.000 hab-ano, com RT de 0,4 (IC95%: 0,2-0,8, $p=0,003$) (Figura 6D). Em Curitiba, o sexo masculino foi predominante em todas as faixas etárias (Figura 6B), assim como em Florianópolis, com exceção da faixa etária acima de 60 anos, com taxas de 1,6/100.000 hab-ano no sexo feminino e nenhum caso no masculino (Figura 6C).

A taxa média anual de mortalidade por DMI, para a região Sul, no período de 1991 a 2015, foi de 0,3/100.000 hab-ano, variando de 0,4/100.000 hab-ano em Curitiba, 0,3/100.000 hab-ano em Florianópolis e 0,2/100.000 hab-ano em Porto Alegre (Tabela 2).

Analisando separadamente os períodos de 1991-2000, 2001 a 2010 e 2011 a 2015, verificamos que as taxas anuais médias de mortalidade para a região Sul, foram, respectivamente, de 0,4/100.000 hab-ano, 0,3/100.000 hab-ano e 0,2/100.000 hab-ano (Tabela 2). A análise de tendência da mortalidade para o período de 1991 a 2010 encontra-se no APÊNDICE 3.

Nas três capitais estudadas, no período de 1991 a 2015, a letalidade média da DMI foi de 11,9% (339/2837). Entre as capitais, a letalidade média em Curitiba foi 14,2% (219/1543), 10,2% (88/866) em Porto Alegre e de 7,5% (32/428) em Florianópolis.

Figura 6 - Incidência da doença meningocócica invasiva por faixa etária e sexo nas capitais da região Sul no período de 2001 a 2014.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2014).

No período de 2001 a 2015, letalidade média para as capitais da região Sul foi de 14,4% (614/1137), entre as capitais, verifica-se que em Curitiba a letalidade situou-se em 15,8% (100/633), em Florianópolis foi de 14,0% (19/136) e, finalmente, em Porto Alegre foi de 12,2% (45/368).

Nesse período, a letalidade da DMI no sexo feminino foi de 16,1% (84/522) versus 12,7% (78/615) entre homens ($p=0,060$), os dados foram semelhantes nas três capitais, mas somente em Florianópolis esta diferença foi significativa com 21,8% (12/55) no sexo feminino e 8,6% (7/81) no masculino ($p=0,027$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Letalidade da doença meningocócica invasiva nas três capitais da Região do Brasil, segundo sexo, idade, forma clínica e sorogrupo para o período de 2001 a 2015.

Características	Curitiba-PR		Florianópolis-SC		Porto Alegre-RS		Total	
	2001-2010 (N=84)*	2011-2015 (N=16)*	2001-2010 (N=17)*	2011-2015 (N=2)*	2001-2010 (N=32)*	2011-2015 (N=13)*	2001-2010 (N=133)*	2011-2015 (N=31)*
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sexo								
Feminino	17,3 (44/255)	20,6 (7/34)	21,7 (10/46)	22,2 (2/9)	12,8 (17/133)	8,9 (4/45)	16,4 (71/434)	14,8 (13/88)
Masculino	13,3 (40/300)	20,5 (9/44)	10,3 (7/68)	0,0 (0/13)	10,6 (15/142)	14,6 (7/48)	12,2 (62/510)	15,2 (16/105)
Faixa etária								
Menor 1 ano	22,1 (19/86)	13,3 (2/15)	16,0 (4/25)	50,0 (1/2)	11,3 (6/53)	5,3 (1/19)	17,7 (29/164)	11,1 (4/36)
1 a 4 anos	16,4 (33/201)	11,1 (3/27)	17,6 (6/34)	0,0 (0/4)	10,3 (9/87)	4,8 (1/21)	14,9 (48/322)	7,7 (4/52)
5 a 9 anos	7,0 (8/114)	27,3 (3/11)	0,0 (0/19)	0,0 (0/7)	10,9 (5/46)	14,3 (1/7)	7,3 (13/179)	16,0 (4/25)
10 a 19 anos	12,0 (9/75)	0,0 (0/5)	15,4 (2/13)	0,0 (0/3)	13,3 (4/30)	21,1 (4/19)	12,7 (15/118)	14,8 (4/27)
20 a 39 anos	12,8 (5/39)	40,0 (4/10)	7,7 (1/13)	25,0 (1/4)	19,4 (6/31)	16,7 (2/12)	14,5 (12/83)	26,9 (7/26)
40 a 59 anos	24,2 (8/33)	25,0 (2/8)	20,0 (1/5)	0,0 (0/1)	5,0 (1/20)	14,3 (1/7)	17,2 (10/58)	18,8 (3/16)
60 anos e mais	28,6 (2/7)	100,0 (2/2)	100,0 (3/3)	0,0 (0/0)	0,0 (0/5)	37,5 (3/8)	33,3 (5/15)	50,0 (5/10)
Forma clínica								
MCC	16,4 (28/171)	20,6 (7/34)	32,4 (12/37)	20,0 (1/5)	25,9 (21/81)	31,8 (7/22)	21,1 (61/289)	24,6 (15/61)
MM	5,1 (4/79)	7,1 (1/14)	4,0 (1/25)	8,3 (1/12)	0,0 (0/85)	0,0 (0/25)	2,6 (5/189)	3,9 (2/51)
MM+MCC	17,0 (52/305)	26,7 (8/30)	7,7 (4/52)	0,0 (0/5)	10,1 (11/109)	8,7 (4/46)	14,4 (67/466)	14,8 (12/81)
Sorogrupo								
B	19,6 (38/194)	16,7 (2/12)	23,8 (5/21)	0,0 (0/3)	11,8 (11/93)	0,0 (0/14)	17,5 (54/308)	6,9 (2/29)
C	13,6 (8/59)	46,2 (6/13)	20,0 (1/5)	0,0 (0/3)	18,2 (2/11)	20,0 (7/35)	14,7 (11/75)	25,5 (13/51)
W	25,0 (1/4)	66,7 (2/3)	0,0 (0/0)	0,0 (0/0)	22,2 (4/18)	11,1 (2/18)	22,7 (5/22)	19,0 (4/21)
Outros	0,0 (0/1)	0,0 (0/2)	0,0 (0/4)	0,0 (0/0)	0,0 (0/1)	100,0 (1/1)	0,0 (0/6)	33,3 (1/3)
Amostras sorogrupadas	56,0 (47/84)	62,5 (10/16)	35,3 (6/17)	0,0 (0/2)	53,1 (17/32)	76,9 (10/13)	52,6 (70/133)	64,5 (20/31)

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

¹ – Dados disponíveis de 2001 a 2014. L* - óbitos/casos *: A soma dos casos de DMI das categorias de cada variável pode ser inferior ao número de casos estudados em virtude da não completude dos dados.

A letalidade média em crianças menores de um ano nas capitais da região Sul, no período de 2001 a 2015, foi de 16,5% (33/200) e na faixa de 60 ou mais anos foi de 40,0% (10/25) (Tabela 3).

Segundo sorogrupo, a maior letalidade pelo B em Curitiba foi em menores de cinco anos com 24,0% (23/96). Em Porto Alegre, a maior letalidade ocorreu em menores de cinco anos com 14,0% (7/50) e também na faixa etária de 40 a 59 anos com 16,7% (1/6). Em Florianópolis, os três óbitos com informação de sorogrupo pertenciam ao sorogrupo B, com ocorrência em indivíduos acima de 10 anos (Tabela 4).

A letalidade média segundo a forma clínica nas capitais da região Sul, de 2001 a 2015, foi de 21,7% (76/350) por meningococemia, 2,9% (7/240) por meningite meningocócica e 14,4% (79/547) por meningite meningocócica com meningococemia. Em Curitiba, a letalidade foi semelhante ao longo dos anos de 2001 a 2015, em média de 17,1% (35/205) nos casos de meningococemia, 5,4% (5/93) de meningite meningocócica e 17,9% (60/335) de meningite meningocócica com meningococemia (Tabela 3). Em Florianópolis, a letalidade média para o período de 2001 a 2015 foi de 31,0% (13/42) nos casos de meningococemia, 5,4% (2/37) de meningite meningocócica e 7,0% (4/57) de meningite meningocócica com meningococemia. Já em Porto Alegre, a letalidade no período estudado foi em média de 27,2% (28/103) nos casos de meningococemia, sem óbitos (0/110) de meningite meningocócica e 9,7% (15/155) de meningite meningocócica com meningococemia (Tabela 3).

Aceitando-se que esses três períodos foram nitidamente distintos e expressaram os aspectos mais marcantes do comportamento da DMI nessas três capitais, passaremos a apresentar separadamente as características de cada um deles.

Tabela 4 – Proporção de óbitos e letalidade de doença meningocócica invasiva por faixa etária e sorogrupo, nos períodos de 2001 a 2010 e de 2011 a 2015, para as três capitais de Região Sul do Brasil. 2001 a 2015.

Sorogrupo	Faixa etária (em anos)	Curitiba-PR						Florianópolis-SC						Porto Alegre-RS						Total					
		2001-2010 (N=46)			2011-2015 (N=8)			2001-2010 (N=3)			2011-2015 (N=0)*			2001-2010 (N=16)			2011-2015 (N=9)			2001-2010 (N=65)			2011-2015 (N=17)		
		%	(n)	let*	%	(n)	let*	%	(n)	let*	%	(n)	let*	%	(n)	let*	%	(n)	let*	%	(n)	let*	%	(n)	let*
B	<1	21,1	(8)	26,7	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	36,4	(4)	14,3	0,0	(0)	0,0	23,1	(12)	18,8	0,0	(0)	0,0
	1-4	39,5	(15)	22,7	50,0	(1)	33,3	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	27,3	(3)	13,6	0,0	(0)	0,0	34,6	(18)	19,1	50,0	(1)	10,0
	5-9	13,2	(5)	17,2	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	9,1	(1)	8,3	0,0	(0)	0,0	11,5	(6)	13,3	0,0	(0)	0,0
	10-19	7,9	(3)	10,0	0,0	(0)	0,0	33,3	(1)	33,3	0,0	(0)	0,0	9,1	(1)	8,3	0,0	(0)	0,0	9,6	(5)	11,1	0,0	(0)	0,0
	20-39	13,2	(5)	20,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	9,1	(1)	11,1	0,0	(0)	0,0	11,5	(6)	17,6	0,0	(0)	0,0
	40-59	5,3	(2)	18,2	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	9,1	(1)	16,7	0,0	(0)	0,0	5,8	(3)	17,6	0,0	(0)	0,0
	60e+	0,0	(0)	0,0	50,0	(1)	100,0	66,7	(2)	100,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	3,8	(2)	25,0	50,0	(1)	100,0
	total	100,0	(38)	19,6	100,0	(2)	16,7	100,0	(3)	14,3	0,0	(0)	0,0	100,0	(11)	12,0	0,0	(0)	0,0	100,0	(52)	16,9	100,0	(2)	6,9
C	<1	37,5	(3)	27,3	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	14,3	(1)	0,0	30,0	(3)	25,0	7,7	(1)	20,0
	1-4	37,5	(3)	15,8	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	100,0	(2)	50,0	0,0	(0)	0,0	50,0	(5)	21,7	0,0	(0)	0,0
	5-9	12,5	(1)	11,1	33,3	(2)	66,7	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	14,3	(1)	33,3	10,0	(1)	9,1	23,1	(3)	42,9
	10-19	12,5	(1)	14,3	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	28,6	(2)	18,2	10,0	(1)	8,3	15,4	(2)	15,4
	20-39	0,0	(0)	0,0	50,0	(3)	100,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	28,6	(2)	25,0	0,0	(0)	0,0	38,5	(5)	41,7
	40-59	0,0	(0)	0,0	16,7	(1)	33,3	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	14,3	(1)	33,3	0,0	(0)	0,0	15,4	(2)	33,3
	60e+	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	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0
	total	100,0	(8)	13,6	100,0	(6)	46,2	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	100,0	(2)	18,2	100,0	(7)	20,0	100,0	(10)	13,3	100,0	(13)	25,5
W	<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	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0
	1-4	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	33,3	(1)	33,3	50,0	(1)	14,3	33,3	(1)	33,3	50,0	(1)	14,3
	5-9	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	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0
	10-19	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	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0
	20-39	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	66,7	(2)	28,6	0,0	(0)	0,0	66,7	(2)	25,0	0,0	(0)	0,0
	40-59	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	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0
	60e+	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	50,0	(1)	100,0	0,0	(0)	0,0	50,0	(1)	100,0
	total	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	0,0	(0)	0,0	100,0	(3)	17,6	100,0	(2)	11,1	100,0	(3)	14,3	100,0	(2)	9,5

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

Let*: Letalidade (óbitos/casos) em %

Período de 1991 a 2000

Analisando comparativamente as capitais, verificamos que no primeiro período (1991-2000), as incidências médias de DMI situaram-se em 9,9/100.000 hab-ano em Florianópolis, 5,9/100.000 hab-ano em Curitiba e em 3,6/100.000 hab-ano em Porto Alegre (Tabela 2).

Os dados globais das três capitais da região Sul, na década de 1990, não apresentaram tendência, como já salientado anteriormente (Figura 3A). Em Curitiba, observamos situação semelhante, com taxas consistentemente elevadas e também sem tendência ($y=6,34-0,27x-0,03x^2$, $R^2=0,316$, $p=0,264$), ocorrendo três picos com incidência em torno de 8,1/100.000 hab-ano nos anos de 1991, 1994 e 1997 (Figura 3B). Florianópolis foi a capital da região Sul que apresentou as maiores taxas de incidência de DMI, com um pico de 14,9/100.000 hab-ano, em 1995, observado na linha de tendência em formato de parábola, com a concavidade voltada para baixo ($y=11,88+0,28x-0,25x^2$, $R^2=0,606$, $p=0,038$) (Figura 3C). Porto Alegre apresentou taxas de incidências de DMI elevadas, com um pico de 6,3/100.000 hab-ano em 1995, no entanto, não apresentou tendência no período ($y=4,34+0,18x-0,09x^2$, $R^2=0,451$, $p=0,123$) (Figura 3D).

Como já salientamos, de 1991 a 2000, assistimos a epidemias sucessivas nas três capitais e, inclusive, a sobreposição de epidemias de diferentes sorogrupos em 1995 a 1996 (Figura 4A). Houve predomínio do sorogrupo B, que se manteve epidêmico durante o período de 1997 a 2000, só declinando em 2009, como veremos mais a frente (Figura 4A). Por sua vez, o sorogrupo C que apresentou predominante de 1991 a 1994 somente em Curitiba (Figura 4A). Os demais sorogrupos não se mostraram relevantes (Figura 4A). Por não haver informações de sorogrupo por faixa etária, não foi possível realizar a análise para esse período.

Nesse período, os dados por faixa etária somente estavam disponíveis para os anos de 1998 a 2000, nele verificamos para as três capitais, taxas de incidências anuais médias de 73,1/100.000 hab-ano, 29,4/100.000 hab-ano e 10,2/100.000 hab-ano, respectivamente, para menores de um ano, de um a quatro anos e de cinco a nove anos (Figura 7A).

Figura 7 - Incidência da doença meningocócica invasiva nas capitais da Região Sul do Brasil, segundo faixa etária e período. Capitais da Região Sul do Brasil, de 1998 a 2015.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: RIPSa, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

Houve variações expressivas entre as capitais, atingindo patamares mais elevados em Florianópolis, com taxas de 106,7/100.000 hab-ano, 74,4/100.000 hab-ano e 25,2/100.000 hab-ano, respectivamente, para menores de um ano, de um a quatro anos e de cinco a nove anos (Figura 8C), enquanto que, em Porto Alegre apresentava as taxas menos elevadas, com 56,3/100.000 hab-ano, 20,8/100.000 hab-ano e 7,7/100.000 hab-ano, respectivamente, para as mesmas faixas etárias (Figura 7D).

Como os dados disponíveis, relativos aos anos de 1998 a 2000 eram tabulados, não foi possível estimar a média e a mediana da idade. No entanto, as incidências médias anuais por faixa etária estão disponíveis no APÊNDICE 4 a partir do ano de 1998. Também não foi possível analisar a proporção de casos de DMI por sorogrupos nas faixas etárias pela indisponibilidade desses dados no período 1991 a 2000.

As taxas anuais média de mortalidade para as três capitais estudadas foram de 0,4/100.000 hab-ano, variando entre as capitais em 0,3/100.000 hab-ano em Porto Alegre, 0,4/100.000 hab-ano em Florianópolis e 0,6/100.000 hab-ano em Curitiba (Tabela 2).

As taxas de mortalidade das três capitais estudadas variaram muito nesse período não permitindo um ajuste para uma determinada função e não apresentaram tendência ($y=0,44+0,03x$, $R^2=0,314$, $p=0,092$) (Figura 8A), o mesmo ocorreu com cada uma delas, em Curitiba ($y=0,62+0,010x+0,002x^2-0,005x^3$, $R^2=0,331$, $p=0,458$) (Figura 8B), Florianópolis ($y=0,38-0,05x-0,01x^2+0,008x^3$, $R^2=0,282$, $p=0,544$) (Figura 8C) e em Porto Alegre ($y=0,25-0,02x-0,002x^2+0,003x^3$, $R^2=0,262$, $p=0,581$) (Figura 8D).

As faixas etárias mais atingidas foram as de menores de um ano, cujas taxas de mortalidade situaram-se em 11,2/100.000 hab-ano em Porto Alegre (Figura 9D), 17,6/100.000 hab-ano em Curitiba (Figura 9A), e não houve registro de óbitos nesta faixa etária em Florianópolis (Figura 9C), no período de 1998 a 2000. As taxas de mortalidade em crianças de um a quatro anos de idade atingiram patamares de 1,2/100.000 hab-ano em Porto Alegre, 1,9/100.000 hab-ano em Florianópolis e 3,1/100.000 hab-ano em Curitiba, para o mesmo período (Figura 9B, 9C, 9D). As taxas de mortalidade média anual por faixa etária estão disponíveis no APÊNDICE 5 a partir do ano de 1998.

Não foi possível analisar a proporção de óbitos de DMI por sorogrupos e faixa etária pela indisponibilidade desses dados nesse período.

Figura 8 - Mortalidade da doença meningocócica invasiva no período de 1991 a 2015 e curva de tendência nas capitais da Região Sul por períodos: 1991 a 2000; 2001 a 2010; 2011 a 2015.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: SIM, 2015 (1991 a 2000); SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

Figura 9 - Mortalidade da doença meningocócica invasiva, segundo faixa etária e período. Capitais da Região Sul do Brasil, período de 1998 a 2015.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: SIM, 2015 (1998-2000); SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

Nesse período, a letalidade média foi 10,3% (175/1700) para as capitais da região Sul, situando-se em 4,5% (13/292) em Florianópolis, 8,6% (43/498) em Porto Alegre e 13,1% (119/910) em Curitiba (Tabela 2).

Analisando a letalidade por faixa etária no período de 1998 a 2000, as mais elevadas foram verificadas em menores de um ano, que se situaram em 21,9% (14/64) em Curitiba, 20,0% (7/35) em Porto Alegre e não houve registro de óbitos em Florianópolis. Entre maiores de 60 anos, a letalidade atingiu patamares de 50,0% (1/2) em Porto Alegre, 33,3% (1/3) em Curitiba, porém, sem registro de óbitos em Florianópolis.

Para esse período, não dispomos de informações de sorogrupo dos óbitos e casos de DMI por faixa etária, impedindo esta descrição.

Período de 2001 a 2010

De 2001 a 2010, as três capitais apresentaram taxas de incidência médias anuais de 2,7/100.000 hab-ano em Curitiba, 2,6/100.000 hab-ano em Florianópolis e 1,7/100.000 hab-ano em Porto Alegre (Tabela 2). Comparando quinquênios de 1996 a 2000 com os de 2006 a 2010, assistimos a uma redução de 87,6% em Florianópolis, de incidência de 9,7 para 1,2/100.000 hab-ano; em Porto Alegre a redução foi de 65,7%, variando de 3,5 para 1,2/100.00 hab-ano e; finalmente, uma redução de 62,3% em Curitiba, variando de 5,3 para 2,0/100.000 hab-ano (Tabela 2).

Os dados globais das três capitais da região Sul, na década de 2001, apresentaram acentuada tendência de declínio ($y=2,42-0,30x$, $R^2=0,914$, $p<0,001$) (Figura 3A). Em Curitiba, observamos forte tendência de declínio ($y=3,02-0,29x-0,03x^3$, $R^2=0,726$, $p=0,011$), porém, ocorreram picos de incidência em torno de 4,0/100.000 hab-ano nos anos de 2001, 2003 e 2006 (Figura 3B). Florianópolis também apresentou intenso declínio das taxas de incidência de DMI ($y=1,99-0,70x+0,12x^2$, $R^2=0,843$, $p=0,002$), com picos em 2001 a 2003, que atingiram taxa média de 5,6/100.000 hab-ano (Figura 3C). Porto Alegre apresentou forte tendência de declínio da incidência de DMI, da mesma forma que as outras duas capitais ($y=1,81-0,21x$, $R^2=0,809$, $p<0,001$), com um pico, em 2001 que atingiu 3,2/100.000 hab-ano (Figura 3D).

No período de 2001 a 2010, houve predomínio do sorogrupo B com 74,9% (308/411) dos casos, seguida do C com 18,2% (75/411) e com 5,4% (22/411) o W nas capitais da região Sul (Figura 4A). Em Curitiba, apontamos os picos do sorogrupo B em 2001, 2002 e 2004, quando atingiu respectivamente, 90,7% (39/43) 92,3% (24/26) e 90,9% (40/44) dos casos de DMI, cujo predomínio durou até 2007; o sorogrupo C apresentou picos em 2003, 2005, 2009 e 2010 com as respectivas proporções 27,7% (13/47), 42,1% (8/19), 55,6% (5/9) e 60,0% (6/10) (Figura 4B). Em Porto Alegre, o sorogrupo B foi predominante em todo o período com 75,6% (93/123), o sorogrupo C teve pouco destaque com pequenos picos, em 2006 com 22,2% (2/9) e em 2009 com 2,0% (2/10), porém, assistimos a um aumento importante de casos de DMI pelo sorogrupo W, com pico em 2005 com 35,3% (6/17) e 2007 e 2008 com 28,0% (7/25) (Figura 4D). Em Florianópolis, 73,0% dos casos de DMI não apresentavam informação de sorogrupo, dificultando a análise dos dados, no entanto, observamos o predomínio do sorogrupo B com 70,0 (%) (21/30), seguida do C com 16,7% (5/30) (Figura 4C).

Nesse período, verificamos em Curitiba, taxas médias de incidências de 33,4/100.000 hab-ano, 19,0/100.000 hab-ano e 8,2/100.000 hab-ano, respectivamente, para menores de um ano, de um a quatro anos e de cinco a nove anos (Figura 7B). No entanto, houve variações por capital, em Florianópolis as taxas atingiram 48,2/100.000 hab-ano, 15,9/100.000 hab-ano e 6,6/100.000 hab-ano, respectivamente, para os mesmos grupos etários (Figura 7C). Enquanto que em Porto Alegre apresentava taxas de 26,9/100.000 hab-ano, 10,6/100.000 hab-ano e 4,4/100.000 hab-ano, respectivamente, para menores de um ano, de um a quatro anos e de cinco a nove anos (Figura 7D). As incidências médias anuais por faixa etária estão disponíveis no APÊNDICE 4.

Observamos que no período de 2001 a 2010, a proporção de casos pelo sorogrupo B e C em menores de cinco anos em Curitiba foram semelhantes com 49,5% (96/194) e 50,8% (30/59), respectivamente (Figura 10B). No entanto, as proporções não foram homogêneas, casos de DMI pelo sorogrupo B em menores de um ano apresentaram diminuição ao longo desse período e casos pelo sorogrupo C em menores de um ano foram somente observados nos anos de seus picos (Figura 10B). Os casos pelo sorogrupo W foram observados a partir dos cinco anos de idade (Figura 10B).

Em Florianópolis, a proporção de casos pelo sorogrupo B em menores de cinco anos foi de 57,1% (12/21), no entanto, os casos pelo sorogrupo C só são observados a partir dos cinco anos de idade e, casos pelo W não se têm registros (Figura 10C).

Figura 10 – Proporção de casos de doença meningocócica invasiva por faixa etária e sorogrupo para as três capitais da Região Sul do Brasil, período de 2001 a 2015.

A) sorogrupo B – capitais da região Sul

A) sorogrupo C – capitais da região Sul

A) sorogrupo W – capitais da região Sul

B) sorogrupo B - Curitiba

B) sorogrupo C - Curitiba

B) sorogrupo W - Curitiba

Figura 10 – Proporção de casos de doença meningocócica invasiva por faixa etária e sorogrupo para as três capitais da Região Sul do Brasil, período de 2001 a 2015. (continuação)

C) sorogrupo B - Florianópolis

C) sorogrupo C - Florianópolis

C) sorogrupo W - Florianópolis

D) sorogrupo B – Porto Alegre

D) sorogrupo C – Porto Alegre

D) sorogrupo W – Porto Alegre

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

Em Porto Alegre no mesmo período, as proporções em menores de cinco anos para os sorogrupos B e C foram semelhantes de 54,3% (50/92) e 45,5% (5/11), respectivamente. Nesse período, observamos que os casos pelo sorogrupo B foi predominante em menores de cinco anos em todo período e; pelo sorogrupo C, os casos em menores de um ano só apareceram a partir de 2009 (Figura 10D). Os casos pelo sorogrupo W em Porto Alegre foi predominante em adultos acima de 20 anos com 47,1% (8/17) e em menores de cinco anos com 23,5% (4/17) (Figura 10D).

No período de 2001 a 2010, a taxa média de mortalidade para as três capitais estudadas foi de 0,3/100.000 hab-ano, variando conforme a capital, situando-se em 0,2/100.000 hab-ano em Porto Alegre e Curitiba e 0,1/100.000 hab-ano em Florianópolis (Tabela 2).

As taxas de mortalidade das três capitais estudadas apresentaram tendência de declínio ($y=0,30-0,07x+0,01x^2$, $R^2=0,845$, $p=0,001$) (Figura 8A), o mesmo ocorrendo com cada uma delas, com Porto Alegre ($y=0,11+0,02x+0,02x^2-0,004x^3$, $R^2=0,778$, $p=0,022$) (Figura 8D), Florianópolis ($y=0,50-0,11x$, $R^2=0,579$, $p=0,011$) (Figura 8C) e Curitiba ($y=0,45-0,08x$, $R^2=0,767$, $p=0,001$) (Figura 8B).

As taxas de mortalidade mais elevadas foram observadas em crianças menores de um ano com 7,9/100.000 hab-ano em Florianópolis, 7,1/100.000 hab-ano em Curitiba e 3,1/100.000 hab-ano em Porto Alegre (Figura 9B, 9C, 9D); seguidas pelas taxas em crianças de um a quatro anos de idade que atingiram patamares de 2,7/100.000 hab-ano em Florianópolis, 3,2/100.000 hab-ano em Curitiba e 1,2/100.000 hab-ano em Porto Alegre (Figura 9B, 9C, 9D).

Observamos que os óbitos pelo sorogrupo B acometeram principalmente crianças menores de cinco anos em 60,6% (23/38) em Curitiba, 63,7% (7/11) e em Porto Alegre (Tabela 4). A proporção de óbitos pelo sorogrupo C em menores de cinco anos em Curitiba foi de 75,0% (6/8) e em Porto Alegre de 100% (2/2) (Tabela 4). Para esta faixa etária, não há óbitos registrados em Florianópolis com informação de sorogrupo (Tabela 4). Óbitos pelo sorogrupo W foram raros, com informação somente em Porto Alegre com três óbitos: um na faixa etária de um a quatro anos e dois entre 20 a 39 anos de idade (Tabela 4).

Nesse período, a letalidade média foi 14,1% (133/944), situando-se em 11,6% (32/275), 14,9% (17/114) e 15,1% (84/555), respectivamente, em Porto Alegre, Florianópolis e Curitiba (Tabela 2). Analisando por faixa etária, as letalidades mais elevadas foram verificadas em menores de um ano, que situaram-se em 11,3% (6/53), 16,0% (4/25) e 22,1% (19/86), respectivamente, em Porto Alegre, Florianópolis e Curitiba e; entre maiores de 60 anos que

atingiram patamares de 100% (3/3) em Florianópolis e 28,6% (2/7) em Curitiba, em Porto Alegre não houveram óbitos em esta faixa etária (Tabela 3).

Período de 2011 a 2015

No período de 2011 a 2015, as três capitais apresentaram taxas de incidência médias de 0,8/100.000 hab-ano em Curitiba, 1,0/100.000 hab-ano em Florianópolis e 1,3/100.000 hab-ano em Porto Alegre (Tabela 2).

Os dados globais das três capitais da região Sul, no quinquênio de 2011 a 2015, mantiveram-se estáveis, ou seja, sem tendência ($y=0,77+0,37x+0,13x^2-0,12X^3$, $R^2=0,976$, $p=0,195$) (Figura 3A). Em Curitiba, observamos uma tendência de declínio no último ano ($y=0,59+0,18x+0,12x^2-0,12^3$, $R^2=0,999$, $p=0,031$), com um pico de incidência de 1,7/100.000 hab-ano no ano de 2011 (Figura 3B). Florianópolis não apresentou tendência ($y=0,56-0,10x+0,24x^2$, $R^2=0,731$, $p=0,269$), com um pico de 1,8/100.000 hab-ano em 2011 (Figura 3C). Porto Alegre, da mesma forma que em Florianópolis, não observamos tendência ($y=1,08+0,67x+0,11x^2-0,14X^3$, $R^2=0,977$, $p=0,193$), com um pico, em 2014 e 2015, que atingiu 1,8/100.000 hab-ano (Figura 3D).

A partir de 2011, posterior à introdução da VCMC, o sorogrupo C e W passam ter destaque em Porto Alegre com, respectivamente, 51,5% (35/68) e 26,5% (18/68) dos casos. Enquanto que, em Florianópolis e Curitiba as proporções de C e B foram semelhantes, situando-se em torno de 50,0% e 41,7%, respectivamente, e raros foram os casos de W (Tabela 1, Figura 4).

Nesse período, verificamos em Curitiba, taxas médias de incidências de 13,0/100.000 hab-ano, 6,1/100.000 hab-ano e 1,9/100.000 hab-ano, respectivamente, para menores de um ano, de um a quatro anos e de cinco a nove anos (Figura 7B). No entanto, houve variações entre as capitais, atingindo em Florianópolis, taxas de 8,0/100.000 hab-ano, 5,3/100.000 hab-ano e 5,4/100.000 hab-ano, respectivamente, para a mesma ordem dos grupos etários (Figura 7C), enquanto que, Porto Alegre apresentava taxas de 22,6/100.000 hab-ano, 6,3/100.000 hab-ano e 1,6/100.000 hab-ano, respectivamente, para menores de um ano, de um a quatro anos e de cinco a nove anos (Figura 7D).

Somente em Porto Alegre observamos uma incidência na faixa etária de 10 a 29 anos de 1,9/100.000 hab-ano em 2011 a 2015, sendo que em 2001 a 2010 foi de 1,3/100.000 hab-ano (Figura 7D). Por outro lado, a incidência nessa faixa etária diminuiu em Florianópolis e Curitiba (Figura 7B e 7C). As incidências médias anuais por faixa etária estão disponíveis no APÊNDICE 4.

Os casos de DMI pelo sorogrupo C ocorrido no período após a introdução da VCMC, de 2011 a 2015, estão distribuídos em Porto Alegre em 14,3% (5/35) dos casos em menores de um ano, nenhum caso na faixa etária de um a quatro anos, 8,6% (3/35) na faixa etária de cinco a nove anos, 31,4% (11/35) na faixa etária de 10 a 19 anos e 45,7% (16/35) em adultos acima de 20 anos (Figura 10D). Em Curitiba, não houve casos de DMI pelo sorogrupo C menores de um ano, mas 23,1% (3/13) dos casos ocorreram em crianças de um a quatro anos e também em crianças de cinco a nove anos de idade, 7,7% (1/13) em adolescentes de 10 a 19 anos e 46,2% (6/13) em adultos acima de 20 anos (Figura 10B). Os três casos de DMI pelo sorogrupo C em Florianópolis no período de 2011 a 2015 ocorreram na faixa etária acima de cinco anos de idade (Figura 10C).

No período de 2011 a 2015, a taxa média de mortalidade para as três capitais estudadas foi de 0,2/100.000 hab-ano, variando conforme a capital, situando-se em 0,1/100.000 hab-ano em Florianópolis e 0,2/100.000 hab-ano em Porto Alegre e Curitiba (Tabela 2).

As taxas de mortalidade das três capitais estudadas não apresentaram tendência ($y=0,20+0,11x-0,02x^2-0,03x^3$, $R^2=0,897$, $p=0,402$) (Figura 8A), o mesmo ocorreu em Porto Alegre ($y=0,21+0,10x-0,02x^2$, $R^2=0,739$, $p=0,261$) (Figura 8D). Já nas outras duas capitais, o número de óbitos foi baixo, com taxas de mortalidade apresentando grande variabilidade e sem tendência: Florianópolis ($y=0,09-0,05x$, $R^2=0,125$, $p=0,559$) (Figura 8C) e Curitiba ($y=0,20-0,03x-0,02x^2$, $R^2=0,254$, $p=0,746$) (Figura 8B).

As faixas etárias mais atingidas foram as de menores de um ano, cujas taxas de mortalidade situaram-se em 1,2/100.000 hab-ano, 4,1/100.000 hab-ano e 1,7/100.000 hab-ano, respectivamente, em Porto Alegre, Florianópolis e Curitiba (Figura 9B, 9C, 9D) e; as de um a quatro anos de idade que atingiram patamares de em 0,3/100.000 hab-ano em Porto Alegre, 0,7/100.000 hab-ano em Curitiba, não havendo registro de óbitos em Florianópolis (Figura 9B, 9C, 9D). As mortalidades médias anuais por faixa etária estão disponíveis no APÊNDICE 5.

Nesse período, a letalidade média foi 16,1% (31/193) nas capitais da região Sul, situando-se em 20,5% (16/78) em Curitiba, 14,0% (13/93) em Porto Alegre e 9,1% (2/22) em

Florianópolis (Tabela 2). Devido ao pequeno número de óbitos, não foi possível estimar a letalidade média nesse período, por faixa etária e sorogrupo (Tabela 3 e 4).

Cobertura Vacinal

Para subsidiar a análise do comportamento da DMI após a introdução da VCMC, apresentaremos a seguir as coberturas em menores de um ano de idade dessa vacina, no período de 2012 a 2016. Vale destacar que os dados de 2010 e 2011 não foram incluídos por apresentarem-se muito inconsistentes. Complementando esses dados, com a finalidade de termos parâmetros a respeito das coberturas vacinais alcançadas por esses municípios em período recente, apresentaremos também as coberturas para as vacinas BCG (bacilo de Calmette e Guérine) e Tríplice Bacteriana DTP (vacina combinada da difteria, tétano e coqueluche).

A cobertura da VCMC nas capitais da região Sul, entre 2012 e 2016, foi em média de 91,7%. Por sua vez, a cobertura média da VCMC para cada capital foi de 97,0% em Curitiba, 96,0% em Florianópolis e 85,2% em Porto Alegre (Figura 11). As coberturas das vacinas BCG e DTP foram apresentadas para fins de comparação.

Figura 11 – Cobertura vacinal* dos imunotipo: VCMC, BCG e tríplice bacteriana DTP nas capitais da Região Sul no período de 2007 a 2016.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: SI-PNI, 2016, SI-PNI-2013

VCMC: vacina conjugada do meningococo C; BCG (bacilo de Calmette e Guérine); Tríplice Bacteriana DTP (vacina combinada da difteria, tétano e coqueluche).

Quantificação do Impacto da VCMC na incidência da DMI

O impacto da VCMC foi estimado no segundo e quinto ano após a introdução da vacina por meio das Frações Prevenidas na População (FPP). As estimativas das FPP foram calculadas pelas RT para cada faixa etária, comparando 2012 e 2015 com o ano de 2009, o ano prévio a intervenção.

Dois anos após a introdução da VCMC, podemos verificar o impacto nas coortes de nascidos em 2010. O impacto direto da VCMC na incidência pelo sorogrupo C em menores dois anos foi de 100%, ou seja, não ocorreram casos de DMI com informação de sorogrupo C, nas capitais da região Sul (Tabela 5, 6, 7, 8).

Cinco anos após a introdução da VCMC, o impacto direto pode ser avaliado em crianças menores de cinco anos, pertencente às coortes de nascidos a partir de 2010. Curitiba apresentou impacto direto da VCMC na incidência pelo sorogrupo C com redução de 66,7%, mas não foi estatisticamente significativa (Tabela 6); Florianópolis não possui informação de casos de DMI pelo sorogrupo C nesta faixa etária desde 2007 (Tabela 7) e; em Porto Alegre a incidência pelo sorogrupo C aumentou em menores de cinco anos (Tabela 8).

Considerando a incidência total, independente do sorogrupo e idade, após a introdução da VCMC, verificou-se uma redução da incidência total na região Sul em 8,3% (IC95%:-14.5%, 23.1%) em 2015, em relação a 2009. Nenhuma capital da Região Sul apresentou redução da incidência estatisticamente significativa cinco anos após a introdução da VCMC (Tabela 5, 6, 7, 8).

As informações de sorogrupo estavam disponíveis para 46,7% (21/45) dos casos nas capitais da região Sul o ano de 2009, sendo que 61,9% (13/21) dos casos com informação de sorogrupo pertenciam ao B e 38,1% (8/21) ao sorogrupo C. A proporção de casos com informações de sorogrupo variou por capital em 2009, Curitiba foi de 42,9% (9/21), Florianópolis de 25,0% (2/8) e em Porto Alegre 62,5% (10/16). A porcentagem de sorogrupo C, em 2009, para as respectivas capitais Curitiba, Florianópolis e Porto Alegre foram de: 55,6% (5/9), 50,0% (1/2) e 20,0% (2/10) e; pelo sorogrupo B: 44,4%(4/9), 50,0%(1/2) e 80,0% (8/10).

Após a introdução da VCMC, a proporção de casos com informação de sorogrupo em 2012 nas capitais da região Sul foi de 50,0% (13/26), sendo que 38,5% (5/13) pelo B, 30,8% (4/13) pelo C e 23,1% (3/13) pelo W. Em 2015, 61,6% (24/39) dos casos tinham informação de sorogrupo, sendo 66,7% (16/24) pelo C e 16,7% (4/24) pelo B e W, cada.

Tabela 5 - Taxas de incidência da doença meningocócica invasiva por todos os sorogrupos e somente pelo sorogrupo C, segundo faixa etária e estimativa das razões de taxas (RT) e fração de prevenção na população (FPP), comparando os períodos de 2012 e 2015 *versus* 2009. Capitais da Região Sul, período de 2007 a 2015.

Faixa etária	Taxa de incidência por 100.000 hab-ano (n)									2012 <i>versus</i> 2009*		2015 <i>versus</i> 2009*	
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*	RT (IC95%)	FPP	RT (IC95%)	FPP
Todos os sorogrupos													
<1 ano	18,2 (8)	21,8 (9)	32,6 (13)	7,0 (3)	24,9 (11)	13,5 (6)	6,7 (3)	18,0 (8)	18,0 (8)	0,4 (0,2-1,1)	58,7	0,6 (0,2-1,3)	44,9
1 ano	21,8 (10)	13,9 (6)	9,7 (4)	12,1 (5)	16,5 (7)	2,3 (1)	7,0 (3)	11,7 (5)		0,2 (0,0-2,2)	75,8	...	...
2 anos	10,4 (5)	15,5 (7)	11,5 (5)	7,3 (3)	9,6 (4)	0,0 (0)	4,8 (2)	7,2 (3)		0,0 (0,0-?)	100,0	...	...
3 anos	7,9 (4)	10,5 (5)	4,4 (2)	2,4 (1)	14,6 (6)	7,3 (3)	0,0 (0)	4,8 (2)		1,6 (0,3-9,8)		...	...
4 anos	13,3 (7)	4,0 (2)	0,0 (0)	4,7 (2)	4,8 (2)	4,8 (2)	0,0 (0)	4,8 (2)		..	..	...	...
0 a 4 anos	14,1 (34)	12,8 (29)	11,0 (24)	6,7 (14)	14,2 (30)	5,7 (12)	3,8 (8)	9,4 (20)	9,0 (19)	0,5 (0,3-1,0)	48,7	0,8 (0,4-1,5)	18,8
5 a 9 anos	3,6 (10)	4,4 (12)	1,5 (4)	2,7 (6)	4,1 (9)	1,3 (3)	1,3 (3)	2,7 (6)	1,8 (4)	0,9 (0,2-4,0)	9,8	1,2 (0,3-4,8)	
10 a 19 anos	2,2 (13)	1,4 (8)	1,6 (9)	0,2 (1)	1,7 (9)	0,6 (3)	0,6 (3)	0,7 (4)	1,5 (8)	0,4 (0,1-1,3)	64,7	0,9 (0,4-2,4)	5,8
20 e + anos	0,6 (15)	0,5 (14)	0,3 (8)	0,5 (12)	0,3 (7)	0,3 (8)	0,5 (13)	0,6 (16)	0,3 (8)	1,0 (0,4-2,6)		1,0 (0,4-2,6)	
Total	2,0 (72)	1,7 (63)	1,2 (45)	0,9 (33)	1,5 (55)	0,7 (26)	0,7 (27)	1,3 (46)	1,1 (39)	0,6 (0,4-1,0)	41,1	0,9 (0,6-1,4)	8,3
Sorogrupo C													
<1 ano	0,0 (0)	2,4 (1)	7,5 (3)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	2,3 (1)	2,3 (1)	6,7 (3)	0,0 (0,0-?)	100,0	0,9 (0,2-4,4)	10,5
1 ano	0,0 (0)	2,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		..	..	...	...
2 anos	0,0 (0)	2,2 (1)	2,3 (1)	7,3 (3)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		0,0 (0,0-?)	100,0	...	...
3 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	2,2 (1)	0,0 (0)	2,4 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		0,0 (0,0-?)	100,0	...	...
4 anos	1,9 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	2,4 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		..	..	...	...
0 a 4 anos	0,4 (1)	1,3 (3)	2,3 (5)	1,4 (3)	1,0 (2)	0,0 (0)	0,5 (1)	0,5 (1)	1,9 (4)	0,0 (0,0-?)	100,0	0,8 (0,2-3,1)	17,9
5 a 9 anos	0,0 (0)	0,7 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,5 (1)	0,5 (1)	0,5 (1)	1,3 (3)	0,5 (1)	..	..	..	..
10 a 19 anos	0,0 (0)	0,2 (1)	0,2 (1)	0,2 (1)	0,4 (2)	0,0 (0)	0,4 (2)	0,7 (4)	0,9 (5)	0,0 (0,0-?)	100,0	5,3 (0,6-45,4)	
20 e + anos	0,1 (2)	0,1 (3)	0,1 (2)	0,1 (3)	0,1 (2)	0,1 (3)	0,2 (4)	0,3 (8)	0,2 (6)	1,5 (0,3-8,9)		3,0 (0,6-14,8)	
Total	0,1 (3)	0,3 (9)	0,2 (8)	0,2 (7)	0,2 (7)	0,1 (4)	0,2 (8)	0,4 (16)	0,4 (16)	0,5 (0,2-1,7)	49,1	2,0 (0,9-4,8)	

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Net de 2007 a 2015).

*... não há dados disponíveis .. não se aplica ao dado numérico

Tabela 6 - Taxas de incidência da doença meningocócica invasiva por todos os sorogrupos e somente pelo sorogrupo C, segundo faixa etária e estimativa das razões de taxas (RT) e fração de prevenção na população (FPP), comparando os períodos de 2012 e 2015 *versus* 2009. Município de Curitiba, período de 2007 a 2015.

	Taxa de incidência por 100.000 hab-ano (n)										2012 versus 2009		2015 versus 2009	
Faixa etária	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	RT (IC95%)	FPP (%)	RT (IC95%)	FPP (%)	
Todos os sorogrupos														
<1 ano	22,5 (5)	23,5 (5)	19,5 (4)	0,0 (0)	26,3 (6)	4,4 (1)	8,7 (2)	17,4 (4)	8,7 (2)	0,2 (0,0-2,0)	77,7	0,5 (0,1-2,4)	55,4	
1 ano	25,9 (6)	13,6 (3)	14,1 (3)	14,2 (3)	18,2 (4)	0,0 (0)	4,5 (1)	4,5 (1)		0,0 (0,0-?')	100,0	...	...	
2 anos	16,5 (4)	30,3 (7)	13,5 (3)	14,1 (3)	9,3 (2)	0,0 (0)	9,3 (2)	4,6 (1)		0,0 (0,0-?')	100,0		...	
3 anos	7,9 (2)	16,5 (4)	0,0 (0)	4,7 (1)	23,6 (5)	9,4 (2)	0,0 (0)	4,7 (1)		..	..	...	...	
4 anos	22,6 (6)	3,9 (1)	0,0 (0)	4,6 (1)	4,7 (1)	4,7 (1)	0,0 (0)	4,7 (1)		..	..	...	...	
0 a 4 anos	1,9 (23)	17,2 (20)	9,0 (10)	7,4 (8)	16,6 (18)	3,7 (4)	4,6 (5)	7,3 (8)	6,4 (7)	0,4 (0,1-1,3)	59,3	0,7 (0,3-1,9)	28,7	
5 a 9 anos	3,6 (5)	5,1 (7)	2,2 (3)	4,5 (5)	5,3 (6)	1,8 (2)	0,9 (1)	1,8 (2)	0,0 (0)	0,8 (0,1-4,8)	19,4	0,0 (0,0-?')	100,0	
10 a 19 anos	2,7 (8)	1,0 (3)	2,0 (6)	0,0 (0)	1,1 (3)	0,7 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,4 (0,1-1,8)	63,7	0,0 (0,0-?')	100,0	
20 e + anos	0,5 (6)	0,8 (10)	0,2 (2)	0,5 (6)	0,3 (4)	0,3 (4)	0,4 (5)	0,4 (5)	0,2 (2)	2,0 (0,4-11,1)		1,0 (0,1-7,2)		
Total	2,3 (42)	2,2 (40)	1,1 (21)	1,1 (19)	1,8 (31)	0,7 (12)	0,6 (11)	0,8 (15)	0,5 (9)	0,6 (0,3-1,2)	40,5	0,5 (0,2-1,0)	55,3	
Sorogrupo C														
<1 ano	0,0 (0)	4,7 (1)	9,7 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0,0-?')	100,0	0,0 (0,0-?')	100,0	
1 ano	0,0 (0)	4,5 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		..	..	...	...	
2 anos	0,0 (0)	4,3 (1)	4,5 (1)	14,1 (3)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		0,0 (0,0-?')	100,0	...	...	
3 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	4,7 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		..	..	...	...	
4 anos	3,8 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	4,7 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		..	..	...	...	
0 a 4 anos	0,8 (1)	2,6 (3)	2,7 (3)	2,8 (3)	1,8 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,9 (1)	0,0 (0,0-?')	100,0	0,3 (0,0-3,3)	66,1	
5 a 9 anos	0,0 (0)	1,4 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,9 (1)	0,9 (1)	0,9 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	..	..	..	..	
10 a 19 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,3 (1)	0,0 (0)	0,4 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0,0-?')	100,0	0,0 (0,0-?')	100,0	
20 e + anos	0,2 (2)	0,2 (3)	0,1 (1)	0,2 (3)	0,1 (1)	0,2 (2)	0,1 (1)	0,1 (1)	0,1 (1)	2,0 (0,2-22,5)		1,0 (0,1-16,3)	1,9	
Total	0,2 (3)	0,4 (8)	0,3 (5)	0,3 (6)	0,3 (5)	0,2 (3)	0,1 (2)	0,1 (1)	0,1 (2)	0,6 (0,2-2,6)	37,5	0,4 (0,1-2,1)	58,3	

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Net de 2007 a 2015).

*... não há dados disponíveis .. não se aplica ao dado numérico

Tabela 7 - Taxas de incidência da doença meningocócica invasiva por todos os sorogrupos e somente pelo sorogrupo C, segundo faixa etária e estimativa das razões de taxas (RT) e fração de prevenção na população (FPP), comparando os períodos de 2012 e 2015 *versus* 2009. Município de Florianópolis, período de 2007 a 2015.

Faixa etária	Taxa de incidência por 100.000 hab-ano (n)										2012 <i>versus</i> 2009		2015 <i>versus</i> 2009	
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		RT (IC95%)	FPP (%)	RT (IC95%)	FPP (%)
Todos os sorogrupos														
<1 ano	0,0 (0)	22,8 (1)	47,2 (2)	43,3 (2)	0,0 (0)	20,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	20,3 (1)		0,4 (0,0-1,8)	56,8	0,4 (0,0-4,8)	56,8
1 ano	19,8 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	22,3 (1)	21,4 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	...	...	..	..	...	...
2 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	43,1 (2)	0,0 (0)	21,9 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	...	...	0,0 (0,0-?)	100,0	...	...
3 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	...	...	..	..	...	...
4 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	22,0 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	...	...	..	..	...	...
0 a 4 anos	3,8 (1)	4,1 (1)	17,2 (4)	13,1 (3)	13,0 (3)	4,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	12,8 (3)		0,3 (0,0-2,2)	75,2	0,7 (0,2-3,3)	25,7
5 a 9 anos	6,8 (2)	3,5 (1)	3,5 (1)	0,0 (0)	8,2 (2)	4,1 (1)	0,0 (0)	8,1 (2)	8,1 (2)		1,2 (0,1-18,5)		2,3 (0,2-25,5)	
10 a 19 anos	3,1 (2)	1,6 (1)	1,6 (1)	1,6 (1)	3,2 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	1,6 (1)	0,0 (0)		0,0 (0,0-?)	100,0	0,0 (0,0-?)	100,0
20 e + anos	0,3 (1)	0,0 (0)	0,7 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,6 (2)	0,3 (1)	0,6 (2)	0,0 (0)		0,9 (0,1-6,5)	..	0,0 (0,0-?)	100,0
Total	1,4 (6)	0,8 (3)	2,0 (8)	1,0 (4)	1,6 (7)	0,9 (4)	0,2 (1)	1,2 (5)	1,2 (5)		0,5 (,1-1,6)	61,6	0,6 (0,2-1,8)	41,4
Sorogrupo C														
<1 ano	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)		..	..	..	..
1 ano	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	...	...	..	..	...	...
2 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	...	...	..	..	...	...
3 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	...	...	..	..	...	...
4 anos	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 a 4 anos	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)		..	..	..	..
5 a 9 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	4,1 (1)	0,0 (0)		..	..	..	..
10 a 19 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	1,6 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	1,6 (1)	0,0 (0)		..	..	..	..
20 e + anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)		0,0 (0,0-?)	100,0	0,0 (0,0-?)	100,0
Total	0,0 (0)	0,0 (0)	0,3 (1)	0,2 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,2 (1)	0,5 (2)	0,0 (0)		0,0 (0,0-?)	100,0	0,0 (0,0-?)	100,0

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Net de 2007 a 2015).

*... não há dados disponíveis .. não se aplica ao dado numérico

Tabela 8 -Taxas de incidência da doença meningocócica invasiva por todos os sorogrupos e somente pelo sorogrupo C, segundo faixa etária e estimativa das razões de taxas (RT) e fração de prevenção na população (FPP), comparando os períodos de 2012 e 2015 *versus* 2009. Município de Porto Alegre, período de 2007 a 2015.

Faixa etária	Taxa de incidência por 100.000 hab-ano (n)									2012 <i>versus</i> 2009		2015 <i>versus</i> 2009	
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	RT (IC95%)	FPP	RT (IC95%)	FPP
Todos os sorogrupos													
<1 ano	17,8 (3)	19,1 (3)	46,5 (7)	6,2 (1)	30,2 (5)	24,1 (4)	6,0 (1)	24,1 (4)	30,2 (5)	0,5 (0,1-1,8)	48,0	0,6 (0,2-2,0)	35,1
1 ano	16,9 (3)	18,2 (3)	6,4 (1)	6,3 (1)	12,6 (2)	6,3 (1)	12,6 (2)	25,1 (4)		1,0 (0,1-15,8)		...	...
2 anos	5,4 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	6,5 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	12,9 (2)		..	..	...	...
3 anos	10,3 (2)	5,5 (1)	11,6 (2)	0,0 (0)	6,5 (1)	6,5 (1)	0,0 (0)	6,5 (1)		0,6 (0,1-6,2)	43,5	...	...
4 anos	4,9 (1)	5,2 (1)	0,0 (0)	6,3 (1)	0,0 (0)	6,4 (1)	0,0 (0)	6,4 (1)		..	..	...	...
0 a 4 anos	10,7 (10)	9,2 (8)	12,1 (10)	3,8 (3)	11,4 (9)	8,9 (7)	3,8 (3)	15,2 (12)	11,4 (9)	0,7 (0,3-1,9)	26,7	0,9 (0,4-2,3)	5,8
5 a 9 anos	2,8 (3)	3,8 (4)	0,0 (0)	1,2 (1)	1,2 (1)	0,0 (0)	2,4 (2)	2,4 (2)	2,4 (2)	..	..	..	..
10 a 19 anos	1,4 (3)	1,9 (4)	0,9 (2)	0,0 (0)	2,0 (4)	0,5 (1)	1,5 (3)	1,5 (3)	3,9 (8)	0,5 (0,1-5,7)	47,8	4,2 (0,9-19,6)	
20 e + anos	0,8 (8)	0,4 (4)	0,4 (4)	0,6 (6)	0,3 (3)	0,2 (2)	0,7 (7)	0,9 (9)	0,6 (6)	0,5 (0,1-2,7)	50,4	1,5 (0,4-5,3)	
Total	1,7 (24)	1,4 (20)	1,1 (16)	0,7 (10)	1,2 (17)	0,7 (10)	1,1 (15)	1,8 (26)	1,8 (25)	0,6 (0,3-1,4)	33,8	1,6 (0,8-3,0)	
Sorogrupo C													
<1 ano	0,0 (0)	0,0 (0)	6,6 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	6,0 (1)	6,0 (1)	18,1 (3)	0,0 (0,0-?)	100,0	1,3 (0,2-8,2)	
1 ano	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		..	..	...	...
2 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		..	..	...	...
3 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	5,8 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)		0,0 (0,0-?)	100,0	...	...
4 anos	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 a 4 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	2,4 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	1,3 (1)	1,3 (1)	3,8 (3)	0,0 (0,0-?)	100,0	1,6 (0,3-9,4)	
5 a 9 anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	2,3 (2)	1,2 (1)	..	..	..	..
10 a 19 anos	0,0 (0)	0,5 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,5 (1)	0,0 (0)	1,0 (2)	1,5 (3)	2,4 (5)	..	..	..	..
20 e + anos	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,1 (1)	0,1 (1)	0,2 (2)	0,7 (7)	0,5 (5)	..	..	..	..
Total	0,0 (0)	0,1 (1)	0,1 (2)	0,0 (0)	0,1 (2)	0,1 (1)	0,4 (5)	0,9 (13)	1,0 (14)	0,5 (0,0-5,6)	79,6	7,1 (1,6-31,2)	

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Net de 2007 a 2015).

*... não há dados disponíveis .. não se aplica ao dado numérico

Indicadores socioeconômicos e de saúde

A evolução dos indicadores socioeconômicos e de saúde nos anos censitários (1991, 2000 e 2010) foi bastante favorável na região Sul do país. Houve o aumento gradual do IDHM, de 0,660 em 1991 para 0,825 em 2010, sendo que em Curitiba o aumento do IDHM foi de 28,6%, em Florianópolis de 24,4% e Porto Alegre 22,0%. Embora os indicadores tenham melhorado na região Sul, como um todo, a intensidade com que a mesma ocorreu variou entre as capitais. Algumas características entre as capitais da região Sul no período de 1991 a 2010 foram: i) o aumento do índice Gini em Porto Alegre de 0,5691 em 1991 para 0,6144 em 2010, em contrapartida em Curitiba e Florianópolis não se alterou; ii) o crescimento populacional médio anual elevado em 1991, com 3,3% em Florianópolis e 2,1% em Curitiba, comparadas com a média brasileira de 1,6% e, menor proporção em Porto Alegre com 0,8%; iii) a diminuição da taxa de fecundidade iniciando com 2,0 em 1991 para todas as capitais da região Sul que, declinou para 1,6 em Curitiba, 1,5 em Porto Alegre e 1,2 em Florianópolis; iv) a diminuição da porcentagem da população pobre e extremamente pobre (proporção de indivíduos com renda domiciliar *per capita* igual ou inferior a R\$140 e R\$70,00 mensais, respectivamente) nas três capitais ao longo do período, sendo que a redução em Curitiba e Florianópolis foi acima de 75% e em menor proporção em Porto Alegre com 34% e; v) a diminuição da proporção de tabagistas na população em todas as capitais da região Sul de 22,7% em 2002 a 2003 para 18,0% em 2010. Os demais valores dos indicadores ocorridos nos anos censitários 1991, 2000 e 2010 podem ser observados no APÊNDICE 6.

No período de 1991 a 2000, a taxa de incidência média anual de Curitiba se mostrou correlacionada negativamente ao sorogrupo B ($r=-0,654$, $p=0,040$) e positivamente com o C ($r=0,636$, $p=0,048$) (Figura 12), não houve correlação com os demais indicadores socioeconômicos e de saúde (Figura 12). Para o mesmo período, não foram observadas correlações das taxas de incidências médias anuais de Florianópolis e Porto Alegre com os demais indicadores socioeconômicos, de saúde e sorogrupo (Figura 13 e 14).

No período de 2001 a 2010, a taxa de incidência média anual de Curitiba se mostrou com forte correlação positiva com: o Índice Gini ($r=0,845$, $p=0,002$) e com a

proporção de sorogrupo B ($r= 0,866$, $p=0,001$) e; forte correlação negativa com: o IDH ($r=-0,865$, $p=0,001$), a redução da proporção da população pobre e extremamente pobre ($r=-0,845$, $p=0,002$), a redução da fecundidade ($r=-0,842$, $p=0,002$), a redução da proporção de domicílios com duas ou mais pessoas por dormitório ($r=-0,845$, $p=0,002$), a redução da mortalidade infantil ($r=-0,842$, $p=0,002$) e, a proporção de sorogrupo C ($r=-0,875$, $p=0,001$) (Figura 12).

No período de 2001 a 2010, a taxa de incidência média anual de Florianópolis se mostrou com forte correlação positiva com o Índice Gini ($r=0,791$, $p=0,006$) e; forte correlação negativa com: o IDH ($r=-0,817$, $p=0,004$), a redução da proporção da população pobre e extremamente pobre ($r=-0,817$, $p=0,004$), a redução da fecundidade ($r=-0,817$, $p=0,004$), a redução da proporção de domicílios com duas ou mais pessoas por dormitório ($r=-0,816$, $p=0,004$) e, a redução da mortalidade infantil ($r=-0,817$, $p=0,004$) (Figura 13).

Por fim, a taxa de incidência média anual de Porto Alegre, no período de 2001 a 2010, se mostrou com forte correlação negativa com: o IDH ($r=-0,900$, $p<0,001$), o Índice Gini ($r=-0,894$, $p<0,001$) a redução da proporção da população pobre e extremamente pobre ($r=-0,900$, $p<0,001$), a redução da fecundidade ($r=-0,900$, $p<0,001$), a redução da proporção de domicílios com duas ou mais pessoas por dormitório ($r=-0,900$, $p<0,001$) e, a redução da mortalidade infantil ($r=-0,900$, $p<0,001$) (Figura 14).

As correlações de cada capital da região Sul abrangendo o período de 1991 a 2010 estão disponíveis nos APÊNDICES 7, 8 e 9.

Figura 12 - Correlação da incidência média anual (100.000 hab-ano) com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupos circulante no município de Curitiba, período de 1991 a 2010. (Círculo: período de 1991 a 2000, Triângulo: período de 2001 a 2010).

A) Índice de Desenvolvimento Humano Municipal

B) Índice Gini

C) População pobre e extremamente pobre

D) Fecundidade

E) Proporção de domicílios com 2 ou mais pessoas por dormitório

F) Mortalidade infantil

G) Sorogrupo B

H) Sorogrupo C

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPS, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015); PNUD, 2010; IBGE, 2010.

Figura 13 - Correlação da incidência média anual (100.000 hab-ano) com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupo circulante no município de Florianópolis, período de 1991 a 2010. (Círculo: período de 1991 a 2000, Triângulo: período de 2001 a 2010).

A) Índice de Desenvolvimento Humano Municipal

B) Índice Gini

C) População pobre e extremamente pobre

D) Fecundidade

E) Proporção de domicílios com 2 ou mais pessoas por dormitório

F) Mortalidade infantil

G) Sorogrupo B

H) Sorogrupo C

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPSA, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015); PNUD, 2010; IBGE, 2010.

Figura 14 - Correlação da incidência média anual (100.000 hab-ano) com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupo circulante no município de Porto Alegre, período de 1991 a 2010. (Círculo: período de 1991 a 2000, Triângulo: período de 2001 a 2010).

A) Índice de Desenvolvimento Humano Municipal

B) Índice Gini

C) População pobre e extremamente pobre

D) Fecundidade

E) Proporção de domicílios com 2 ou mais pessoas por dormitório

F) Mortalidade infantil

G) Sorogrupo B

H) Sorogrupo C

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPS, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015); PNUD, 2010; IBGE, 2010.

Comportamento dos casos de DMI pertencentes a *cluster* no município de Curitiba no período de 2001 a 2014

O mapa de Kernel (mapa de calor) identificou no município de Curitiba no período de 2001 a 2014 os *hotspot*, *clusters* ou agregados de dois ou mais casos de DMI, em um raio de 500m no município de Curitiba, a cada triênio no período de 2001 a 2014. Os casos de DMI em *cluster* englobaram 243 casos, 38,9% (243/624) do total (Figura 15). No período de 2001 a 2009, observamos maior número de casos, principalmente entre os anos de 2001 a 2006, com *hotspots* espalhados em todo o município, principalmente próximo de ocupações irregulares (Figura 15A e 15B). A partir de 2010, os *hotspots* foram observados somente na periferia de Curitiba, regiões onde vive a parcela da população de menor renda (Figura 15D e 15E). Observamos a tendência de diminuição de casos pertencentes a *cluster*, de 66,7% (162/243) em 2001 a 2005 para 4,5% (11/243) em 2011 a 2014 (qui-quadrado tendência, $p < 0,001$).

No período de 2001 a 2014, 54,3% (132/243) dos casos foram do sexo masculino e 50,2% (122/243) foram em menores de cinco anos (Tabela 9). Em 72,2% (83/115) dos casos em *clusters* com informação de sorogrupo foi devido ao B, 25,2% (29/115) pelo C e 2,6% (3/115) pelo W. Em 42,4% (103/243) dos casos em *cluster* ocorreu em indivíduos que residiam em bairros com mediana da renda *per capita* mensal de 1,5 salários-mínimos (SM) e em menor proporção com 6,2% (15/243) em aqueles com 7,5 SM (qui-quadrado tendência, $p = 0,03$). De modo geral, proporção dos casos em *cluster* foram semelhantes aos casos esporádicos em relação ao sexo, idade, sorogrupo, forma clínica e evolução clínica (Tabela 9).

Para a investigação de fatores associados aos casos em *cluster*, ajustado por idade, verificamos associação nos períodos de 2001-2005 (OR:4,6; IC95%:2,3-9,2) e no período de 2006-2010 (OR:2,7; IC95%:1,3-5,5) e residir em bairros cuja a mediana da renda *per capita* mensal é de 1,5 salários mínimos (OR:2,3; IC95%:1,1-4,5) (Tabela 10).

A distribuição dos casos por sorogrupo e a identificação dos bairros do município de Curitiba estão disponíveis nos respectivos APÊNDICES 10 e 11.

Figura 15 - Mapa de calor (kernel) dos casos de doença meningocócica invasiva por períodos e distribuição da mediana da renda mensal *per capita* por bairros no município de Curitiba, de 2001 a 2014.

A)2001-2003

B)2004-2006

C)2007-2009

D)2010-2012

E)2013-2014

Legenda

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015); IBGE, 2010; IPPUC, 2010.

Tabela 9 – Características dos casos pertencentes a *cluster* e de casos esporádicos no município de Curitiba, período de 2001 a 2014.

Variáveis	2001-2005		2006-2010		2011-2014		Total	
	Casos pertencentes a Cluster (N=162)*	Esporádicos (N=183)*	Casos pertencentes a Cluster (N=70)*	Esporádicos (N=140)*	Casos pertencentes a Cluster (N=11)*	Esporádicos (N=58)*	Casos pertencentes a Cluster (N=243)*	Esporádicos (N=381)*
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
Sexo								
feminino	45,7 (74)	45,4 (83)	45,7 (32)	47,1 (66)	45,5 (5)	46,6 (27)	45,7 (111)	46,2 (176)
masculino	54,3 (88)	54,6 (100)	54,3 (38)	52,9 (74)	54,5 (6)	53,4 (31)	54,3 (132)	53,8 (205)
Faixa etária (em anos)								
<1	16,0 (26)	18,6 (34)	12,9 (9)	12,1 (17)	27,3 (3)	17,2 (10)	15,6 (38)	16,0 (61)
1 a 4	34,6 (56)	38,8 (71)	34,3 (24)	35,7 (50)	36,4 (4)	31,0 (18)	34,6 (84)	36,5 (139)
5 a 9	23,5 (38)	15,3 (28)	17,1 (12)	25,7 (36)	0,0 (0)	19,0 (11)	20,6 (50)	19,7 (75)
10 a 19	13,6 (22)	14,2 (26)	18,6 (13)	10,0 (14)	18,2 (2)	5,2 (3)	15,2 (37)	11,3 (43)
20 a 39	8,6 (14)	6,0 (11)	10,0 (7)	5,0 (7)	9,1 (1)	13,8 (8)	9,1 (22)	6,8 (26)
40 e +	3,7 (6)	7,1 (13)	7,1 (5)	11,4 (16)	9,1 (1)	13,8 (8)	4,9 (12)	9,7 (37)
Sorogrupos								
W	2,5 (2)	1,0 (1)	3,2 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	13,6 (3)	2,6 (3)	2,4 (4)
B	76,5 (62)	86,7 (85)	67,7 (21)	55,3 (26)	0,0 (0)	50,0 (11)	72,2 (83)	73,1 (122)
C	21,0 (17)	12,2 (12)	29,0 (9)	44,7 (21)	100,0 (3)	36,4 (8)	25,2 (29)	24,6 (41)
Forma clínica**								
MM	13,0 (21)	15,8 (29)	14,3 (10)	13,6 (19)	18,2 (2)	17,2 (10)	13,6 (33)	15,2 (58)
MCC	30,2 (49)	30,6 (56)	34,3 (24)	30,0 (42)	45,5 (5)	46,6 (27)	32,1 (78)	32,8 (125)
MM+MCC	56,8 (92)	53,6 (98)	51,4 (36)	56,4 (79)	36,4 (4)	36,2 (21)	54,3 (132)	52,0 (198)
Evolução								
Cura	82,1 (133)	80,9 (148)	91,4 (64)	90,0 (126)	90,9 (10)	75,9 (44)	85,2 (207)	83,5 (318)
Óbito	17,9 (29)	19,1 (35)	8,6 (6)	10,0 (14)	9,1 (1)	24,1 (14)	14,8 (36)	16,5 (63)
Mediana da Renda do bairro de residência (SM)								
7,5	4,3 (7)	12,6 (23)	11,4 (8)	7,1 (10)	0,0 (0)	8,6 (5)	6,2 (15)	10,0 (38)
4,0	14,8 (24)	12,0 (22)	10,0 (7)	14,3 (20)	0,0 (0)	10,3 (6)	12,8 (31)	12,6 (48)
2,5	30,2 (49)	48,1 (88)	50,0 (35)	40,0 (56)	90,9 (10)	41,4 (24)	38,7 (94)	44,1 (168)
1,5	50,6 (82)	27,3 (50)	28,6 (20)	38,6 (54)	9,1 (1)	39,7 (23)	42,4 (103)	33,3 (127)

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Net de 2007 a 2014).

*: A soma dos casos de DMI das categorias de cada variável pode ser inferior ao número de casos estudados em virtude da não completude dos dados.

** MM=meningite meningocócica; MCC=meningococcemia e; MM+MCC= meningite meningocócica com meningococcemia.

Tabela 10 – Fatores associados aos casos pertencentes a *clusters** no município de Curitiba, período de 2001 a 2014.

Variáveis	Casos em Cluster (N=243)*		Esporádicos (N=381)*		Total (N=624)*	OR bruta	IC 95%	Valor de p	OR ajustada	IC 95%	Valor de p
	%	n	%	n	n						
Períodos											
2011-2014	15,9	(11)	92,3	(58)	(69)	Ref.			Ref.		
2006-2010	33,3	(70)	74,8	(140)	(210)	2,6	(1,3-5,3)	0,007	2,7	(1,3-5,5)	0,007
2001-2005	47,0	(162)	77,4	(183)	(345)	4,7	(2,4-9,2)	<0,001	4,6	(2,3-9,2)	<0,001
Sexo											
Feminino	38,7	(111)	61,1	(176)	(287)	Ref.					
Masculino	39,2	(132)	0,0	(205)	(337)	1,0	(0,7-1,4)	0,900			
Faixa etária (em anos)											
<1	38,4	(38)	66,7	(61)	(99)	Ref.			Ref.		
1 a 4	37,7	(84)	61,1	(139)	(223)	1,0	(0,6-1,8)	0,903	1,0	(0,6-1,6)	0,903
5 a 9	40,0	(50)	0,0	(75)	(125)	1,1	(0,6-1,8)	0,806	1,1	(0,6-1,9)	0,777
10 a 19	46,3	(37)	61,3	(43)	(80)	1,4	(0,8-2,5)	0,289	1,4	(0,8-2,6)	0,271
20 a 39	45,8	(22)	60,8	(26)	(48)	1,4	(0,7-2,7)	0,389	1,7	(0,8-3,5)	0,152
40 e +	24,5	(12)	61,1	(37)	(49)	0,5	(0,2-1,1)	0,095	0,6	(0,3-1,4)	0,261
Sorogrupo											
W	42,9	(3)	62,3	(4)	(7)	Ref.					
B	40,5	(83)	60,0	(122)	(205)	0,9	(0,2-4,2)	0,900			
C	41,4	(29)	53,8	(41)	(70)	0,9	(0,2-4,5)	0,942			
Forma clínica**											
MM	36,3	(33)	61,1	(58)	(91)	Ref.					
MCC	38,4	(78)	0,0	(125)	(203)	1,1	(0,6-1,8)	0,724			
MM+MCC	40,0	(132)	57,1	(198)	(330)	1,2	(0,7-1,9)	0,518			
Evolução											
Cura	39,4	(207)	59,2	(318)	(525)	Ref.					
Óbito	36,4	(36)	0,0	(63)	(99)	0,9	(0,6-1,4)	0,566			
Mediana da Renda do bairro de residência (SM)											
7,5	28,3	(15)	60,0	(38)	(53)	Ref.			Ref.		
4,0	39,2	(31)	61,1	(48)	(79)	1,6	(0,8-3,5)	0,198	1,7	(0,8-3,7)	0,175
2,5	35,9	(94)	0,0	(168)	(262)	1,4	(0,7-2,7)	0,292	1,6	(0,8-3,7)	0,172
1,5	44,8	(103)	60,6	(127)	(230)	2,1	(1,1-3,9)	0,030	2,3	(1,1-4,5)	0,017

* Teste de Hosmer-Lemeshow, p=0,221.

** MM=meningite meningocócica; MCC=meningococcemia e; MM+MCC= meningite meningocócica com meningococcemia.

5 DISCUSSÃO

Os principais resultados obtidos nesse estudo mostraram que a DMI nas três capitais da região Sul do Brasil apresentou, a partir da década de 1990, comportamento muito semelhante entre si, porém, bem distinto das demais regiões do país (MORAES e BARATA, 2005; SANTOS e RUFFINO-NETTO, 2005; BARROSO et al., 2010; AZEVEDO et al., 2013; SOUZA et al., 2012).

Como buscamos mostrar na seção Resultados, observamos no período de estudo, três momentos bem distintos, o primeiro (1991-2000) com incidência elevada e sem alterações acentuadas, o segundo (2001-2010) apresentando forte declínio e, finalmente, o último (2011-2015) com taxas abaixo da média nacional e estáveis, sem sugerir o impacto da VCMC.

O primeiro deles (1991-2000), com taxas muito elevadas de incidência, com ondas epidêmicas sucessivas e em alguns momentos simultâneas, associadas a distintos sorogrupos (B e C). Nesta década, a DMI em Curitiba, Florianópolis e Porto Alegre apresentou comportamento semelhante às das capitais do Sudeste (MORAES e BARATA, 2005; GAMA et al., 1997; NORONHA et al., 1995). Alguns autores atribuem, ao menos em parte, esse comportamento da DMI em capitais do Sul e Sudeste brasileiro às adversas condições de vida da população, especialmente, em distritos mais pobres (MORAES e BARATA, 2005; SOUZA et al., 2012).

O segundo período caracteriza-se por rápido e acentuado declínio, sem que esse declínio estivesse associado a uma intervenção. Tal comportamento é bem distinto daquele verificado em outras capitais do país nesse período (CARDOSO et al., 2012, SOUZA et al., 2012; CONDE, 2014; TAIUL et al., 2014), no entanto, fato semelhante foi verificado em países de elevada renda na primeira metade do século passado, ainda que seus determinantes sejam pouco estudados (DAUER, 1939; HARRISON, 2010; BACCARINI et al., 2013)

O terceiro período (2011-2015) que coincide com a introdução da VCMC, também apresenta características bem distintas daquela verificada em outras regiões do país (CARDOSO et al., 2012; CONDE, 2014), onde houve claro declínio induzido pela introdução da VCMC. Nas capitais da região Sul, esse período apresentou incidências

baixas e sem dados sugestivos de impacto da VCMC, ainda que, os dados do período anterior a sua introdução não indiquem circulação importante do sorogrupo C.

Daqui para frente, procuraremos discutir as principais características desses três períodos com a finalidade de melhor compreendermos os potenciais fatores envolvidos na determinação das características de cada um deles.

Analisando os aspectos mais gerais do período de 2001 a 2015, a DMI nas capitais da região Sul acometeu principalmente crianças menores de cinco anos e o sexo masculino, consistente com os achados de outros estudos (SANTOS e RUFFINO-NETTO, 2005; CONDE, 2014; TAUIL et al., 2014; MASUDA et al., 2015).

Ao longo dos anos, observa-se a diminuição da proporção dos casos de DMI nesta faixa etária, assim como o aumento da média e da mediana. Os resultados parecem sugerir que no período de 2001 a 2010 tenha ocorrido um surto que pode ter deslocado a incidência para as faixas etárias para mais velhas e após 2010 pode ser pela influência da vacina (JÓDAR et al., 2002; DE MORAES e BARATA, 2005; CONDE, 2014; TAUIL et al., 2014). As maiores taxas de incidência encontradas nas capitais da região Sul, ocorreram principalmente em crianças menores de um ano e de um a quatro anos de idade, o que concorda com a literatura (HARRISON, 2010; TAIUL et al., 2014; MASUDA et al., 2015).

O risco da DMI nas capitais da região Sul foi maior no sexo masculino nas diferentes faixas etárias, no entanto, somente em Porto Alegre encontramos maior risco em mulheres acima dos 40 anos de idade, fato observado também em outros estudos, cujos motivos são desconhecidos (ROSEINSTEIN et al., 1999; BARROSO et al., 2010).

Nas três capitais da região Sul, houve maior proporção de casos de meningococemia se comparada a meningite meningocócica, fato discordante com a literatura brasileira (DUARTE et al., 2005; DONALISIO et al., 2000; SANTOS e RUFFINO-NETTO, 2005; NASCIMENTO et al., 2012; TAUIL et al., 2014).

Com a introdução da VCMC, Florianópolis apresentou redução dos casos graves e predomínio de casos de meningite meningocócica, podendo ser atribuída a ação vacina na prevenção de casos graves. Por outro lado, em Curitiba observamos o aumento de casos de meningococemia, após a introdução da VCMC. Esse fenômeno pode ser um artifício da vigilância em, preferencialmente, notificar casos mais graves ou; ao fato da maior incidência de DMI ocorrer na periferia de Curitiba, onde são, geralmente, mais pobres e a gravidade tende ser maior pelo estado nutricional dessas crianças que vivem

em aglomerados subnormais ou; a demora ao procurar o serviço médico pela baixa escolaridade destas populações (BARROS et al., 2010).

Os principais sorogrupos circulantes nas capitais da região Sul foram B, C e W. O sorogrupo B se apresentou em onda epidêmica de 12 anos, corroborando com as características descritas na literatura, incidências não muito elevadas e de longa duração (JÓDAR et al., 2002; MASUDA et al., 2015). O sorogrupo C apresentou duas ondas epidêmicas com menor duração, semelhante ao encontrado em outros estudos, considerando o sorogrupo C com potencial de causador de surtos (JÓDAR et al., 2002; BROOKS et al., 2006; MASUDA et al., 2015).

A DMI apresentou clara sazonalidade nas capitais da região Sul com o aumento da incidência a partir de junho se estendendo até setembro, com picos em julho no inverno. A sazonalidade da DMI pode estar relacionada com a baixa umidade relativa do ar nesse período de inverno, fator que facilita as afecções do trato respiratório (DE MORAES e BARATA, 2005). Outro potencial fator seria o aumento de infecções respiratórias virais ocorridas nesse período, cuja infecção pode aumentar a eficiência da transmissão de *Nm* através da tosse ou, pela consequência da infecção, deixando o indivíduo suscetível a doenças pelo dano causado na mucosa da nasofaríngea (MOORE et al., 1990). O fator comportamental também pode ter influência no aumento da incidência nesse período, quando os indivíduos tendem a se aglomerar devido às baixas temperaturas no inverno, o que favorece a disseminação da doença (BAKER et al., 2000).

As baixas taxas de mortalidade média anual mostraram-se inferiores às encontradas em São Paulo (DE MORAES et al., 2005; MASUDA et al., 2015). A letalidade média para o período nas capitais da região Sul também foi abaixo daquela encontrada em vários estudos efetuados no país, que se mostrou em torno de 20% (DUARTE et al., 2005; TAUIL et al., 2014; MASUDA et al., 2015). A menor letalidade da DMI nas capitais da região Sul pode estar associada a uma melhor qualidade da assistência médica e/ou às melhores condições de vida (HEYDERMAN et al., 2004; BARROS et al., 2010; SOUZA et al., 2012; MASUDA et al., 2015).

Período de 1991 a 2000

Na década de 1990, as capitais da Região Sul apresentaram elevada incidência, principalmente Curitiba e Florianópolis. Um dos potenciais fatores que poderiam ter induzido taxas elevadas seriam cepas virulentas do agente etiológico. Nesse período, as capitais vivenciaram a sobreposição dos sorogrupos B e C, que culminou em picos epidêmicos entre os anos de 1995 a 1996, fenômeno também observado em São Paulo (MASUDA et al., 2015) e Rio de Janeiro (BARROSO et al., 2010).

As prováveis cepas do sorogrupo B circulantes nesse período foram: a B:4:P1.15 até 1996 e partir de 1997 foram as cepas B:4,7:P1.15 e B:4,7:P1.19,15, todas pertencentes aos complexos ET-5 ou ST-32, também circulante nos estados do Sudeste (LEMONS et al., 2006; BARROSO et al., 2010). E a provável cepa do sorogrupo C foi a 2b:P1.3, do complexo clonal ET-11 ou ST-8/cluster A4 identificada no início da década de 1990 (SACCHI et al., 1992b, SACCHI et al., 1995). A maioria dos casos do sorogrupo C foi causado por um único clone ET-40, pertencente ao complexo clonal ET-11 (SACCHI et al., 1994, SACCHI et al., 1995).

Curiosamente, somente no município de Curitiba observamos a epidemia pelo sorogrupo C em 1990 a 1992 (SACCHI et al., 1994), diferente do encontrado nos estados limítrofes. Nesse período, havia a predominância do sorogrupo B em Santa Catarina e São Paulo até 1991 e onda epidêmica do C iniciou somente em 1992 (SACCHI et al., 1992a, SACCHI et al., 1992b, PURICELLI et al., 2004; MASUDA et al., 2015). Não se pode deduzir que o epicentro da epidemia do C tenha iniciado em Curitiba, uma vez que, esta cepa também foi identificada em São Paulo. No entanto, os motivos pelos quais esta cepa tenha emergido somente em Curitiba nesse período sugere a influência de outros fatores.

Outro fator que poderia ter contribuído para o aumento da incidência na década de 1990 em Curitiba e Florianópolis seria o fluxo de migrantes entre os estados, associados ou não à alta fecundidade da época (*proxy* para aglomerados intradomiciliares em famílias de baixa renda) (BARROS et al., 2010; PAIREAU et al., 2012). Tais fatores são sugeridos devido as capitais apresentarem taxas de crescimento populacional médio anual maiores que média do país (1,6%) e 0,9% na capital São Paulo. Nesse período, as

capitais vivenciaram o fluxo de retorno dos migrantes aos Estados de nascimentos, diferente ao ocorrido na década de 1970.

No Paraná, o maior fluxo de retorno foi provavelmente oriundo de São Paulo e; Santa Catarina foi o grande pólo de atração e absorção de migrantes intra-regionais¹, tendo o fluxo importante oriundo do Paraná (BAENINGER, 2003).

Esse fluxo de pessoas entre localidades pode ter contribuído para a disseminação da DMI entre os estados (PAIREAU et al., 2012). Tal fator aliado a elevada taxa de fecundidade e de proporção da população pobre e extremamente pobre podem ter contribuído para a alta incidência, ou seja, sugere-se que alta proporção de suscetíveis vivendo em aglomerados intradomiciliares em condições de vida inadequadas tenha contribuído para a disseminação e manutenção da DMI.

No período de 1998 a 2000, a DMI acometeu principalmente em menores de um ano e de um a quatro anos com taxas elevadas de incidência nas capitais da região, sendo reflexo do período epidêmico vivido, semelhante ao encontrado em São Paulo para o mesmo período (MASUDA et al., 2015).

A taxa média de mortalidade das capitais da região Sul foi a maior no período, refletindo a alta incidência da época. Embora as capitais tenham apresentado as maiores incidência e mortalidade no período de 1991 a 2000, a letalidade média foi a menor em todo período de estudo, observado também em São Paulo (DE MORAES e BARATA, 2005), sendo justificada não somente pela maior atenção da população, mas também pelo diagnóstico precoce e maior experiência dos profissionais de saúde no manejo da doença (DE MORAES e BARATA, 2005).

A taxa de mortalidade no período de 1998 a 2000 apresentou-se mais elevada em menores de um ano em Curitiba e Porto Alegre, semelhante ao observado em São Paulo para o mesmo período (MASUDA et al., 2015). O não registro de óbitos em Florianópolis para esta faixa etária pode ser decorrente de vieses de informação.

¹ Intra-regional corresponde ao fluxo estabelecido entre os estados de uma mesma Grande Região (Baeninger, 2003).

Período de 2001 a 2010

No período de 2001 a 2010 as capitais da região Sul apresentaram declínio das taxas de incidência, sendo mais acentuado em Curitiba e Florianópolis. O principal fator em potencial que contribuiu para o declínio da incidência nas capitais da região Sul foi o agente etiológico. Após o fim da epidemia do C na sobreposição dos sorogrupos em 1995 e 1996, o sorogrupo B passa ser predominante na maior parte do período de 2001 a 2010. Esse comportamento da DMI foi diferente ao encontrado São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Salvador para o mesmo período, onde o sorogrupo circulante predominante foi o C (BARROSO et al., 2010; CARDOSO et al., 2012; NASCIMENTO et al., 2012; CONDE, 2014).

Com o predomínio da circulação do B nesse período, torna-se evidente sua característica de taxas baixas e constantes podendo durar mais de uma década, acometendo principalmente crianças menores de um ano (JÓDAR et al., 2002). As ondas epidêmicas de longa duração geralmente estão associadas a uma cepa do sorogrupo B menos virulenta, associada a maior proporção de portadores, que permitem que ele permaneça no ambiente por mais tempo, causando ocasionalmente a doença invasiva (TROTTER et al., 2006). A provável cepa circulante nesse período foi a B:4,7:P1.15 e B:4,7:P1.19,15, todas pertencentes ao complexo ET-5 ou ST-32, também circulante nos estados do Sudeste (LEMOS et al., 2006; BARROSO et al., 2010).

Nesse mesmo período, o sorogrupo C tende a aumentar a partir de 2003 em Curitiba e Florianópolis, concomitantemente observado em São Paulo e Rio de Janeiro (BARROSO et al., 2010; RIPSÁ, 2012; MASUDA et al., 2015), no entanto não elevou a incidência total nesse período e o sorogrupo B permaneceu predominante. Por outro lado, esse surto foi refletido no deslocamento da incidência nas faixas etárias mais velhas, com o aumento da média e mediana de idade e também no aumento da taxa de mortalidade e da letalidade nesses anos (JÓDAR et al., 2002; CONDE, 2014).

O surto pelo sorogrupo C em Curitiba e Florianópolis terminou em 2006, enquanto que na região Sudeste continuou a aumentar a cada ano até 2010 (BARROSO et al., 2010; CONDE, 2014; DE MORAES et al., 2017). A não continuidade da emergência do sorogrupo C nesse período, pode sugerir que a cepa circulante nas capitais da região Sul não seja tão virulenta e/ou; que fatores alheios às características do agente etiológico não

permitiram que ela se intensificasse na região Sul, como ocorrido na região Sudeste e Nordeste (LEMOS et al., 2007; DE MORAES et al., 2017; MACEDO et al., 2017).

O sorogrupo W foi observado principalmente em Porto Alegre, dados consistentes ao observados em outros estudos, cuja cepa circulante foi o W:P1.5,2 de complexo clonal ST-11 (BAETHGEN et al., 2008; WEIDLICH et al., 2008), identificada a partir de 2003 com letalidade mais elevada do que a média, nessa capital.

Sugerimos nesse estudo que a melhoria dos indicadores socioeconômicos tenha contribuído para o declínio da incidência nesse período. A redução importante da população suscetível vivendo em aglomerados e a melhoria das condições de vida ocorridas nas capitais da região Sul é de grande relevância na transmissão e gravidade de doenças infecciosas (BARROS et al., 2010).

Sabe-se que crianças pobres estão mais expostas a agentes infecciosos por estarem associada às poucas práticas de higiene, como lavar as mãos, e viver em aglomerados que favorecem a transmissão e disseminação de doenças (BARROS et al., 2010; OLEA et al., 2017).

Um fator comportamental que pode ter contribuído para a redução da incidência seria a diminuição do tabagismo nas capitais do Sul, embora elas possuam as proporções de tabagistas mais elevadas do Brasil (MALTA et al., 2013). No entanto, a diminuição da prevalência de fumantes entre 25 e 49 anos pode contribuir na diminuição da incidência da doença em menores de cinco anos (NORHEIN et al., 2014), pela diminuição da exposição passiva e prolongada do tabaco e consequentemente de seus efeitos danosos (KRIZ et al., 2000).

Período de 2011 a 2015

No período de 2011 a 2015, após a introdução da VCMC na rotina de imunização, observamos uma incidência baixa estacionária nas capitais da região Sul, taxas semelhantes ao encontrado em países desenvolvidos (HARRISON, 2010; BACCARINI et al., 2013). No entanto, seu comportamento foi diferente ao ocorrido nas outras capitais do Brasil, onde as taxas elevadas associadas a uma epidemia pelo sorogrupo C declinaram

após a introdução da VCMC (CARDOSO et al., 2012; CONDE, 2014; DE MORAES et al., 2017).

A estabilidade das taxas de incidência total após a introdução da VCMC pode ser explicada por não haver circulação predominante do sorogrupo C, diferente ao observado nas demais regiões do Brasil (DE MORAES et al., 2017). No entanto, consideramos que o claro impacto direto da VCMC em 2012 em crianças menores de dois anos, decorra do sub-registro de casos pelo sorogrupo C na faixa etária destinada a vacinação. Os bons resultados da VCMC em menores de cinco anos para os casos pelo sorogrupo C, ficaram bem visíveis em Curitiba e Florianópolis. O mesmo não é verificado em Porto Alegre, cujas incidências pelo sorogrupo C em menores de um ano e em adolescentes aumentaram.

O aumento da incidência da DMI pelo sorogrupo C em adolescentes é pouco comum no Brasil, mas é frequentemente observada nos EUA, geralmente associada à fatores comportamentais (HARRISON, 2010). Essa faixa etária até o momento do estudo não era destinada a vacinação, que passou a ser incluída em 2017.

Uma explicação para o aumento da incidência pelo sorogrupo C em menores de um ano, faixa etária destinada à vacinação, seria uma possível falha vacinal em indivíduos com dose completa ou incompleta da vacina. Em um estudo na Inglaterra, onde a VCMC é historicamente conhecida pela diminuição da DMI, sugere que indivíduos vacinados, principalmente nos primeiros anos de vida, tenham seus títulos protetivos de anticorpos bactericidas séricos (SBA) diminuídos ao longo dos anos, tornando-os vulneráveis à doença (TROTTER et al., 2008; ISHOLA et al., 2012).

Outra possível explicação para o aumento da incidência nessa faixa etária em Porto Alegre seria a cobertura vacinal que se apresentou frequentemente abaixo de 95%. Mesmo uma cobertura média de 85% em Porto Alegre não ser considerada baixa, a cobertura não é homogênea em todo território, com a possibilidade de haver bolsões vacinais.

Além disso as coberturas apresentadas pelo Programa Nacional de Imunizações são geralmente superestimadas, devido seu cálculo se basear em doses aplicadas na população de nascidos-vivos, ou seja, pode ser que a real cobertura vacinal esteja abaixo desse patamar em Porto Alegre.

Outro fator contribuinte para a baixa cobertura vacinal em Porto Alegre seria a elevada desigualdade social observada em 2010, juntamente com a proporção de

população pobre e extremamente pobre, de valores semelhantes à de São Paulo (PNUD, 2010). Segundo o conceito de equidade inversa, quando existe uma grande desigualdade econômica, a intervenção atinge primeiramente os extratos mais ricos até sua saturação e posteriormente passa fazer efeito nos menos favorecidos (VICTORA et al., 2000).

Esta influência da desigualdade social nas intervenções de saúde pode ser observada com mais detalhes no estudo de Curitiba, com a redução de casos e *clusters* primeiramente nos bairros centrais da cidade, onde são geralmente mais ricos e de coberturas vacinais altas (BARROS et al., 2010). Após o impacto da intervenção atingir o ponto máximo nos bairros mais ricos, ela passou fazer efeito nos bairros mais pobres (VICTORA et al., 2000), fato observado pela diminuição de *clusters* na periferia.

No estudo de Curitiba, foi associado à ocorrência de casos em *cluster*, residir em bairros de baixa renda, sendo consistente com estudos ecológicos onde a maior incidência se encontra em áreas mais deprivativas (HEYDERMAN et al., 2004; SOUZA et al., 2012). Nessas localidades, os bairros de baixa renda tendem ser mais densos, onde as aglomerações favorecem a maior taxa de portadores, o que facilita a transmissão e a manutenção de casos e surtos (BAKER et al., 2000; CAUGANT e MAIDEN, 2009). Por outro lado, os casos em *clusters* não apresentaram maior letalidade ou estiveram associados a um sorogrupo específico, diferente ao observado na literatura (HEYDERMAN et al., 2004; BROOKS, et al., 2006; SOUZA et al., 2012), sugerindo uma boa cobertura da assistência médica em Curitiba.

No período de 2011 a 2015, o sorogrupo W passa ter destaque em Porto Alegre com proporções semelhantes ao B, atingindo todas as faixas etárias, com letalidade superior aos demais sorogrupos. Sugere-se que a cepa circulante do sorogrupo W seja a W:P1.5,2 de complexo clonal ST-11 (WEIDLICH et al., 2008), identificada a partir de 2003 em Porto Alegre. Esta cepa apresenta o mesmo fenótipo da cepa circulante na Argentina, no Chile, e do “clone Hajj”, no entanto, são cepas geneticamente diferentes (MUSTAPHA et al., 2016).

Tal fato foi verificado após a análise filogenética das cepas de fenótipo W:P1.5,2 (ST-11) circulantes no mundo, considerando o sequenciamento total do genoma, o perfil dos genes de codificação de antígeno e presença de regiões genômicas associadas às mudanças alélicas (MUSTAPHA et al., 2016).

Nesse estudo constataram que estas cepas possuem genes de virulência como *fator H binding protein* (fHbp), *nitric oxide reductase* (nor) e *nitrite reductase* (aniA) distintos.

O W ST-11 do “clone Hajj”, por exemplo, possui o gene do fHbp 9 (variante grupo 1), diferente da Argentina e no Chile que apresenta gene do fHbp 22, a mesma observada na Europa (SORHOUE-TEREIRA et al., 2013; ARAYA et al., 2015; MUSTAPHA et al., 2016) e no Brasil a cepa circulante apresenta o gene do fHbp 151 (MUSTAPHA et al., 2016). Pode ser que esta variação no genoma explique a não emergência do sorogrupo W no Brasil, como observada nos países vizinhos (IBARZ-PAVON et al., 2012; SORHOUE-TEREIRA et al., 2013; ARAYA et al., 2015).

As taxas de mortalidade foram as mais baixas do período de estudo, mas a sua letalidade aumentou em todas as capitais. A alta letalidade pode ser decorrente da redução do número de casos de DMI, fato que reduziria o alerta dos profissionais de saúde em relação ao diagnóstico precoce e no manejo da doença (DE MORAES e BARATA, 2005).

Atualmente no Brasil, a inclusão de adolescentes na rotina de imunização com a VCMC tem o potencial de gerar impacto em portadores cuja prevalência é elevada nessa faixa etária (NUNES et al., 2016). Nos próximos anos, poderemos verificar a redução da incidência da DMI nas demais faixas etárias, como observada em Salvador-BA, cuja vacinação foi ampliada até 18 anos, no ano de sua introdução (CARDOSO et al., 2012) e também verificada nos países do Reino Unido (CAMPBELL et al., 2010).

Em estudo no Canadá, onde se utilizou diferentes estratégias em suas províncias, demonstrou declínio da DMI em todas as localidades, sendo mais acentuado naquelas que adotaram estratégias mais amplas de vacinação (SADARANGANI et al., 2014).

A vigilância da DMI permanece relevante e necessária, inclusive após a introdução da VCMC, pois ela só previne para um tipo de sorogrupo. Além disso, há a possibilidade da DMI atingir faixas etárias mais elevadas, como adolescentes, principalmente onde a cobertura vacinal é inadequada, como observamos em Porto Alegre. A inclusão desta faixa etária na rotina de imunização em 2017 é relevante na manutenção das taxas baixas, tendo em vista que é a faixa etária com maior proporção de portadores.

Também faz-se necessária a contínua avaliação das coortes vacinadas no Brasil a fim de averiguar a duração da proteção da VCMC e identificar grupos vulneráveis, uma vez que imunidade das coortes vacinadas podem diminuir ao longo dos anos (TROTTER et al., 2008).

Salientamos que a variabilidade genética da *Nm* deve ser considerada para futuras medidas de controle e prevenção, como a troca capsular ou substituição do sorogrupo

induzida pela vacina (TROTTER et al., 2006, WANG et al., 2015). Embora a troca capsular não tenha sido observada em estudos com a vacina menACWY nos EUA (WANG et al., 2015) e tampouco no Reino Unido pela VCMC (TROTTER et al., 2006), a substituição do sorogrupo, talvez seja a maior preocupação, pois pode estreitar a especificidade (TSANG, 2007).

A interpretação dos resultados dessa pesquisa deverá considerar algumas limitações, entre elas, o (a): i) utilização de dados estimados para capital Florianópolis no período de 1991 a 1997 pode estar super ou subestimando suas taxas, no entanto, o comportamento da DMI descrito foi consistente com outros estudos no Estado de Santa Catarina nesse período (MAKOWIECKY, 2003; PURICELLI et al., 2004); ii) a utilização de dois bancos de dados para a mortalidade (SIM e SINAN) em períodos diferentes pode acarretar imprecisão nos dados, no entanto, não observamos grandes discrepâncias quando confrontados no período de 2001 a 2015, período para o qual dispomos de informação das duas bases de dados (APÊNDICE 12); iii) subnotificação dos casos de DMI pela utilização da vigilância passiva de DMI como fonte de dados ou; iv) a superestimação dos casos devido ao banco não haver identificação dos pacientes, impossibilitando a remoção de casos duplicados, com exceção de Curitiba; v) notificação preferencial de casos graves; vi) baixa completude das informações pode induzir vieses, como a baixa informação de sorogrupos na capital Florianópolis, impossibilitando essa análise; vii) o cálculo das proporções de sorogrupo utilizou como denominador o total de casos com informações de sorogrupo em vez do total de casos de DMI, optou-se por esse denominador para que as proporções de sorogrupo não ficassem muito subestimadas devido à baixa informação laboratorial; viii) utilização das taxas de incidência bruta no período de 1991 a 1997 para todas as capitais da região Sul pode apresentar imprecisões nas comparações entre as taxas das capitais, no entanto, acreditamos que esse viés não possua grandes efeitos no estudo, pois os ajustes nas taxas seriam mínimos devido a pirâmide etária das capitais da região Sul serem muito semelhantes e; ix) utilização da análise de coeficiente de correlação de Pearson em vez de um método mais robusto como modelos de regressão, cuja escolha foi atribuída a alta colinearidade entre das variáveis dos estudo.

Apesar das limitações apontadas, esse estudo apresentou resultados consistentes com a literatura, sendo úteis na identificação de tendência da morbimortalidade, fatores e grupos de risco da DMI. Esses resultados são úteis para o aperfeiçoamento de políticas

públicas e para subsidiar a elaboração de estratégias de intervenções, apontando, por exemplo, a relevância de se avaliarmos e discutirmos a indicação ou não, de políticas públicas e estratégias de vacinação distintas para as diferentes macrorregiões brasileiras, considerando as amplas diferenças existentes.

6 CONCLUSÕES

- De 1991 a 2015, o comportamento da DMI nas capitais da região Sul foram semelhantes e se caracterizou pela existência de três períodos distintos, um deles (1991-2000) com elevada incidência anual média situando-se em 5,3/100.000 hab-ano, sem tendência; o segundo (2001-2010) com incidência de 2,3/100.000 hab-ano e com forte tendência de declínio, e o terceiro (2011-2015) com incidência anual média de 1,0/100.000 hab-ano, com baixa incidência, sem expressar de forma nítida o impacto da introdução da VCMC.
- No período de 2001 a 2015, houve predomínio do sexo masculino (54,1%) e de crianças menores de cinco anos (50,7%) nas capitais da região Sul. A proporção de casos de DMI nesse grupo etário diminuiu a partir da introdução da VCMC em 2010, sendo mais expressiva em Florianópolis, onde declinou de 52,7% em 2001 a 2010 para 28,5% dos casos de 2011 a 2015.
- No período de 2001 a 2014, a mediana e a média da idade entre os casos de DMI variaram de, respectivamente de 4,0 para 7,0 anos de idade e de 11,2 para 19,2 anos de idade em Porto Alegre; de 4,0 para 9,0 anos de idade e 10,2 para 13,7 anos de idade em Florianópolis e; em Curitiba, as medianas se mantiveram iguais e a média de idade variou de 9,7 para 12,7 anos de idade.
- A distribuição dos casos de DMI, segundo a forma clínica no período de 2001 a 2010 foi de 30,6% de meningococcemia, 20,0% de meningite meningocócica, e 49,4% meningite meningocócica com meningococcemia nas capitais da região Sul. A distribuição dos casos de DMI, segundo a forma clínica no período de 2011 a 2015 foi de 31,6% de meningococcemia, 26,6% de meningite meningocócica, e 42,0% meningite meningocócica com meningococcemia nas capitais da região Sul.
- De 1991 a 2015, nas capitais da região Sul do Brasil, a letalidade média situou-se em 11,9%, elevando-se ao longo dos anos, de 10,3% em 1991 a 2000, 14,1% em 2001 a 2010 e 16,1% em 2011 a 2015.
- No período de 2001 a 2015, apresentou clara sazonalidade, com elevação da incidência entre junho e setembro, até 2007, nas três capitais da região Sul, a partir desse ano, essa variação torna-se menos acentuada, sugerindo que a DMI deixou de apresentar comportamento endêmico.

- A taxa média anual de mortalidade por DMI, para a região Sul, no período de 1991 a 2015, foi de 0,3/100.000 hab-ano, sendo de 0,4/100.000 hab-ano em Curitiba, 0,3/ 100.000hab-ano em Florianópolis e menor em Porto Alegre com 0,2/100.000 hab-ano.
- No período de 2001 a 2010 houve predomínio do sorogrupo B, com 74,9% seguida do C, com 18,2% e W com 5,4%, nas capitais da região sul. O sorogrupo C apresentou picos entre os períodos de 2003 a 2006 em Curitiba e Florianópolis.
- O sorogrupo W teve uma presença mais destacada em Porto Alegre, principalmente depois de 2005, com 14,6% dos casos no período de 2001 a 2010.
- No período de 2001 a 2010, as taxas anuais média de mortalidade para as três capitais estudadas foram de 0,3/100.000 hab-ano, variando conforme a capital, situando-se em 0,4/100.000 hab-ano em Curitiba e Florianópolis e 0,2/100.000 hab-ano em Porto Alegre. Todas as capitais apresentaram tendência de declínio da mortalidade nesse período.
- A partir de 2011, período posterior à introdução da VCMC, o sorogrupo C e W passam ter destaque em Porto Alegre com, respectivamente, 51,5% e 26,5% dos casos, enquanto que em Florianópolis e Curitiba as proporções de C e B foram semelhantes, situando-se em torno de 50,0% e 41,7%, respectivamente, e raros foram os casos de W. Na faixa etária destinada a vacinação, menores de um ano, os casos pelos sorogrupo C em Porto Alegre constituem 14,3% e nenhum caso ocorreu na capitais Florianópolis e Curitiba.
- Dois anos após a introdução da VCMC, o impacto direto da VCMC na incidência pelo sorogrupo C em menores dois anos foi de 100%, ou seja, não ocorreram casos de DMI com informação de sorogrupo C, nas capitais da Região Sul.
- Em 2009, ano precedente à introdução da VCMC, 61,9% do total de casos com informação de sorogrupo pertenciam ao sorogrupo B e 38,1% ao sorogrupo C nas capitais da região Sul. Em 2012, esta proporção foi de 38,5% pelo B, 30,8% pelo C e 23,1% pelo W. Em 2015, 66,7% pelo C e 16,7% pelo B e W, cada.
- De 1991 a 2000, a taxa de incidência anual de Curitiba se mostrou correlacionada negativamente ao sorogrupo B e positivamente com o C, não houve correlação com indicadores socioeconômicos, demográfico e de saúde. Para o mesmo período, não foram observadas correlação entre a incidência de Florianópolis e Porto Alegre com indicadores socioeconômicos, de saúde e sorogrupo.

- No período de 2001 a 2010, a taxa de incidência média anual de Curitiba se mostrou correlacionada com todos os indicadores socioeconômicos, demográficos, de saúde e o sorogrupo. O mesmo foi observado em Florianópolis e Porto Alegre, com exceção da correlação com sorogrupo.
- No período de 2001 a 2014, verificamos que 38,9% do total de casos pertenciam a *clusters*.
- Em 72,2% dos casos em *clusters* com informação de sorogrupo foi devido ao B, 25,2% pelo C e 2,6% pelo W. Em 42,4% dos casos em *cluster* ocorreu em indivíduos que residiam em bairros de mediana da renda de 1,5 salários-mínimos (SM) e em menor proporção 6,2% em aqueles com 7,5 SM ($p=0,03$).
- No município de Curitiba, mostraram-se associados aos casos em *cluster*, independente das demais exposições e ajustado por idade, os períodos de 2001-2005 (OR=4,6) e de 2006-2010 (OR=2,7) e residir em bairros cuja mediana da renda *per capita* mensal é de 1,5 salários mínimos (OR=2,3).

7 REFERÊNCIAS

- Andrews SM, Pollard AJ. A vaccine against serogroup B *Neisseria meningitidis*: dealing with uncertainty. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):426–34.
- Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 6. ed. New York: Elsevier; 2005. v.2, p.2498-2513.
- Araya P, Fernández J, Del Canto F, Seoane M, Ibarz-Pavón AB, Barra G, Pidal P, Díaz J, Hormazábal JC, Valenzuela MT. *Neisseria meningitidis* ST-11 clonal complex, Chile 2012. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(2):339-41.
- Azevedo LCP, Toscano CM, Bierrenbach AL. Bacterial Meningitis in Brazil: Baseline Epidemiologic Assessment of the Decade Prior to the Introduction of Pneumococcal and Meningococcal Vaccines. *Plos One*. 2013;8(6):e64524.
- Baccarini C, Ternouth A, Wieffer W, Vyse A. The changing epidemiology of meningococcal disease in North America 1945–2010. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(1):162–71.
- Baeninger R. *Novos Espaços da Migração no Brasil: Anos 80 e 90*. III Encontro nacional sobre migrações & Encontro transdisciplinar sobre espaço e população; 2003; Campinas, Brasil. Campinas (SP):ABEP;2003.
- Baethgen LF, Weidlich L, Moraes C, Klein C, Nunes LS, Cafrune PI, Lemos AP, Rios SS, Abreu MF, Kmetzsch C, Sperb AF, Riley LW, Rossetti ML, Zaha A. Epidemiology of meningococcal disease in southern Brazil from 1995 to 2003, and molecular characterization of *Neisseria meningitidis* using multilocus sequence typing. *Trop Med Int Health*. 2008;13(1):31–40.
- Baker M, McNicholas A, Garrett N, Jones N, Stewart J, Koberstein V, Lennon D. Household crowding a major risk factor for epidemic meningococcal disease in Auckland. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(10):983–90.
- Barata RCB. Epidemia de doença meningocócica, 1970-1977: aparecimento e disseminação do processo epidêmico. *Rev Saúde Pública*. 1988;22(1):16-24.
- Barros FC, Victora CG, Scherpbier R, Gwatkin D. Socioeconomic inequities in the health and nutrition of children in low/middle income countries. *Rev Saude Publica*. 2010;44(1):1-16.

- Barroso DE, Carvalho DM, Casagrande ST, Rebelo MC, Soares V, Zahner V, Solari CA, Nogueira SA. Microbiological epidemiological history of meningococcal disease in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(3):242-51.
- Bertoncini RCC. Estudo epimiológico das cepas de *Neisseria meningitidis* isoladas de casos de doença meningocócica em Santa Catarina – 1987 a 1998. Dissertação [Mestrado em Saúde Pública] - Universidade de São Paulo; (2001).
- Brooks R, Woods CW, Benjamin DK, Rosenstein NE. Increased Case-Fatality Rate Associated with Outbreaks of *Neisseria meningitidis* Infection, Compared with Sporadic Meningococcal Disease, in the United States, 1994–2002. *Clin Infect Dis*. 2006;43(1):49–54.
- Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E. Updated postlicensure surveillance of meningococcal conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of duration of herd immunity. *Clin Vac Immunol*. 2010;17(5):840-7.
- Cardoso CW, Pinto LLS, Reis MG, Flannery B, Reis, JN. Impact of vaccination during an epidemic of serogroup C meningococcal disease in Salvador, Brazil. *Vaccine*. 2012; 30(37):5541-46.
- Caugant DA. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS*. 1998;106(5):505–25.
- Caugant DA. Genetics and evolution of *Neisseria meningitidis*: Importance for the epidemiology of meningococcal disease. *Infect Genet Evol*. 2008;8(5):558-65.
- Caugant DA, Maiden MCJ. Meningococcal carriage and disease -population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B64-70.
- Chanteau S, Rose AMC, Djibo S, Nato F, Boisier P. Biological diagnosis of meningococcal meningitis in the African meningitis belt: Current epidemic strategy and new perspectives. *Vaccine*. 2007;25(Suppl 1):A30–6.
- Cohn AC, Harrison LH. Meningococcal Vaccines: Current Issues and Future Strategies. *Drugs*. 2013;73(11):1147-55.
- Conde MTRP. Efetividade da vacina conjugada contra o meningococo C em menores de dois anos. São Paulo. Tese [Doutorado em Saúde Pública] - Universidade de São Paulo; (2014).
- Dauer CC. Meningococcus Meningitis in the District of Columbia. *Am J Public Health Nations Health*. 1939;29(10):1140-6.

- Davidsen T, Tonjum T. Meningococcal genome dynamics. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(1):11-22.
- De Moraes JC, Barata RB. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas. *Cad Saude Publica*. 2005; 21(5):1458-71.
- De Moraes C, De Moraes JC, Silva GD, Duarte EC. Evaluation of the impact of serogroup C meningococcal disease vaccination program in Brazil and its regions: a population-based study, 2001-2013. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(4):237-46.
- Donalisio MRC, Kemp B, Rocha MMM, Ramalheira RMF. Letalidade na epidemiologia da doença meningocócica: estudo na região de campinas, SP, 1993-1998. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(6):589-95.
- Duarte MC, Amorim MR, Cuevas LE, Cabral-Filho JE, Correia JB. Risk factors for death from meningococcal infection in Recife, Brazil. *J Trop Pediatr*. 2005;51(4):227-31.
- Focaccia R. Doença meningocócica. In: Veronesi R. *Tratado de Infectologia*. 5 ed. São Paulo. Editora Atheneu; 2015. p.1053-1066.
- Fossaert DH, Llopis A, Tigre CH. Sistemas de vigilância epidemiológica. *Bol Ofic Sanit Panamer*. 1974;76:512-525.
- Gama SGN, Marzochi KBF, Siveira Filho GB. Caracterização epidemiológica da doença meningocócica na área metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil, 1976 a 1994. *Rev Saúde Pública*. 1997;31(3):254-62.
- Gold R, Goldschneider I, Lepow ML, Draper TF, Randolph M. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. *J Infect Dis*. 1978;137(2):112-21.
- Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus: I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med*. 1969a;129:1307–26.
- Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human Immunity to the meningococcus: II. Development of natural immunity. *J Exp Med*. 1969b;129: 1327–48.
- Gorla MCO, de Paiva MV, Salgueiro VC, Lemos APS, Angela P. Brandão, Vázquez JA, Brandileone MCC. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria meningitidis* strains isolated from meningitis cases in Brazil from 2006 to 2008. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(2):85–9.
- Greeff SC, Melker HE de, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1):79-80.

- Hammerschmidt S, Müller A, Sillmann H, Mühlenhoff M, Borrow R, Fox A, van Putten J, Zollinger WD, Gerardy-Schahn R, Frosch M. Capsule phase variation in *Neisseria meningitidis* serogroup B by slipped-strand mispairing in the polysialyltransferase gene (*siaD*): correlation with bacterial invasion and the outbreak of meningococcal disease. *Mol Microbiol.* 1996;20(6):1211–20.
- Harder T, Koch J, Wichmann O, Hellenbrand W. Predicted vs observed effectiveness of outer membrane vesicle (OMV) vaccines against meningococcal serogroup B disease: Systematic review. *J Infect.* 2017;75(2):81-94.
- Harrison LH. Prospects for Vaccine Prevention of Meningococcal Infection. *Clin Microb Rev.* 2006;19(1):142–64.
- Harrison LH, Jolley KA, Shutt KA, Marsh JW, O'Leary M, Sanza LT, Maiden MCJ, Maryland Emerging Infections Program. Antigenic Shift and Increased Incidence of Meningococcal Disease. *JID.* 2006;193(9):1266-74.
- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2009; 27(Suppl 2):B51–63.
- Harrison LH. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. *Clin Infect Dis.* 2010;50(Suppl 2):S37-44.
- Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi MA, Vazquez JA, Taha MK, LaForce FM, von Gottberg A, Borrow R, Plotkin SA. The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine.* 2011; 29(18):3363–71.
- Heyderman RS, Ben-Shlomo Y, Brennan CA, Somerset M. The incidence and mortality for meningococcal disease associated with area deprivation: an ecological study of hospital episode statistics. *Arch Dis Child.* 2004;89(11):1064-8.
- Hodgson A, Smith T, Gagneux S, Adjuik M, Pluschke G, Mensah NK, Binka F, Genton B. Risk factors for meningococcal meningitis in northern Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(5):477-80.
- Ibarz-Pavón AB, Lemos AP, Gorla MC, Regueira M; SIREVA Working Group II, Gabastou JM. Laboratory-based surveillance of *Neisseria meningitidis* isolates from disease cases in Latin American and Caribbean countries, SIREVA II 2006-2010. *PLoS One.* 2012;7(8):e44102.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Cidades 2010 [Acesso em 30 ago 2017]. Brasil; 2010. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/v4>

- Instituto de Pesquisa e Planejamento Urbano de Curitiba (IPPUC). Informações - Mapas - Mapoteca [Acesso em 30 ago 2017]. Curitiba; 2010. Disponível em: <http://www.ippuc.org.br/mostrarpagina.php?pagina=348>
- Ishola DA Jr, Borrow R, Findlow H, Findlow J, Trotter C, Ramsay ME. Prevalence of serum bactericidal antibody to serogroup C *Neisseria meningitidis* in England a decade after vaccine introduction. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(8):1126-30.
- Jódar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet*. 2002;359(9316):1499-508.
- Kriz P, Bobak M, Kriz B. Parental smoking, socioeconomic factors, and risk of invasive meningococcal disease in children: a population based case-control study. *Arch Dis Child*. 2000;83(2):117–21.
- Lemos AP, Brandão AP, Gorla MC, Paiva MV, Simonsen V, Melles CE. Phenotypic characterization of *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive disease in Brazil from 1990 to 2001. *J Med Microbiol*. 2006;55(6):751-7.
- Lemos AP, Yara TY, Gorla MC, de Paiva MV, de Souza AL, Gonçalves MI, de Almeida SC, do Valle GR, Sacchi CT. Clonal distribution of invasive *Neisseria meningitidis* serogroup C strains circulating from 1976 to 2005 in greater São Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2007;45(4):1266-73.
- Lemos AP, Harrison, LH, Lenser M, Sacchi CT. Phenotypic and molecular characterization of invasive serogroup W135 *Neisseria meningitidis* strains from 1990 to 2005 in Brazil. *J Infect*. 2010;60(3):209-17.
- Lingani C, Bergeron-Caron C, Stuart JM, Fernandez K, Djingarey MH, Ronveaux O, Schnitzler JC, Perea WA. Meningococcal Meningitis Surveillance in the African Meningitis Belt, 2004-2013. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 5):S410-5.
- Luhm KR, Waldman EA. Sistemas informatizados de registro de imunização: uma revisão com enfoque na saúde infantil. *Epidemiol Serv Saude*. 2009;18(1):65–78.
- Luhm KR, Cardoso MRA, Waldman EA. Cobertura vacinal em menores de dois anos a partir do registro informatizado de imunização em Curitiba, PR. *Rev Saude Publica*. 2011;45(1):90–8.
- Macedo LE, Ferreira VM, Feitosa CA, Nunes AMPB, Campos LC, Sáfiadi MAP. Impact of meningococcal C conjugate vaccination programs with and without catch-up campaigns in adolescents: Lessons learned from Bahia, Brazil. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:1-7.

- Makowiecky M. A doença meningocócica no estado de Santa Catarina em 30 anos – 1971 a 2000. Trabalho de Conclusão de Curso [Graduação em Medicina] - Universidade Federal de Santa Catarina; (2003).
- Malta DC, Oliveira TP, Luz M, Stopa SR, da Silva Junior JB, Dos Reis AA. Smoking trend indicators in Brazilian capitals, 2006-2013. *Cien Saude Colet*. 2015;20(3):631-40.
- Maiden MCJ, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, Zhang Q, Zhou J, Zurth K, Caugant DA, Feavers IM, Achtman M, Spratt BG. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(6):3140-5.
- Maiden MCJ. Population genomics: diversity and virulence in the *Neisseria*. *Curr Opin Microbiol*. 2008;11(5):467–71.
- Maiden MCJ, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, Walker AM, Evans MR, Kroll JS, Neal KR, Ala'aldeen DA, Crook DW, Cann K, Harrison S, Cunningham R, Baxter D, Kaczmarek E, MacLennan J, Cameron JC, Stuart JM. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis*. 2008;197(5):737-43.
- Masuda ET, Carvalhanas TR, Fernandes RM, Casagrande ST, Okada PS, Waldman EA. Mortality from meningococcal disease in the city of São Paulo, Brazil: characteristics and predictors. *Cad Saúde Pública*. 2015;31(2):405-16.
- Meneghel SN. Meningite meningocócica no Rio Grande do Sul. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Clínica Médica] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1989.
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância: Guia de vigilância epidemiológica. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância: Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Normas e rotina. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- Moore PS, Hierholzer J, DeWitt W, Gouan K, Djoré D, Lippeveld T, Plikaytis B, Broome CV. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. *JAMA*. 1990;264(10):1271-5.
- Mustapha MM, Marsh JW, Harrison LH. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970–2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine*. 2016;34(13):1515-23.

- Nascimento KA, Miranzi SSC, Scatena LM. Epidemiological profile of meningococcal disease in the State of Minas Gerais and in the Central, North, and Triângulo Mineiro regions, Brazil, during 2000-2009. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(3):334-9.
- Nassif X. Interaction mechanisms of encapsulated meningococci with eucaryotic cells: what does this tell us about the crossing of the blood–brain barrier by *Neisseria meningitidis*? *Curr Opin Microbiol.* 1999;2(1):71–7.
- Norheim G, Sadarangani M, Omar O, Yu LM, Mølbak K, Howitz M, Olcén P, Haglund M, van der Ende A, Pollard AJ. Association between population prevalence of smoking and incidence of meningococcal disease in Norway, Sweden, Denmark and the Netherlands between 1975 and 2009: a population-based time series analysis. *BMJ Open.* 2014;4(2):e003312.
- Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. *Int J Epidemiol.* 1995;24(5):1050-7.
- Nunes AM, Ribeiro GS, Ferreira IE, Moura AR, Felzemburgh RD, de Lemos AP, Reis MG, de Moraes JC, Campos LC. Meningococcal Carriage among Adolescents after Mass Meningococcal C Conjugate Vaccination Campaigns in Salvador, Brazil. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166475.
- Olea A, Matute I, González C, Delgado I, Poffald L, Pedroni E, Alfaro T, Hirmas M, Nájera M, Gormaz A, López D, Loayza S, Ferreccio C, Gallegos D, Fuentes R, Vial P, Aguilera X. Case-Control Study of Risk Factors for Meningococcal Disease in Chile. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(7):1070-8.
- OMS - Organização Mundial de Saúde. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines Weekly epidemiological record. 2002;77(40):331–9.
- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 2):B3-9.
- Paireau J, Girond F, Collard JM, Maïnassara HB, Jusot JF. Analysing spatio-temporal clustering of meningococcal meningitis outbreaks in Niger reveals opportunities for improved disease control. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(3):e1577.
- Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, White JM, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. Effectiveness and impact of a reduced infant

schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort stud. *Lancet*. 2016;388(10061):2775-82.

- Patel MS. Australia's century of meningococcal disease: development and the changing ecology of an accidental pathogen. *Med J Aust*. 2007;186(3):136-41.
- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil [Acesso em 30 ago 2017]. Brasil; 2010. Disponível na página:<http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil/>
- Puricelli RCB, Kupek E, Westrupp MHB. Three Decades of Meningococcal Disease in the State of Santa Catarina, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(3):241-8.
- Raghunathan PL, Bernhardt SA, Rosenstein NE. Opportunities for control of meningococcal disease in the United States. *Annu Rev Med*. 2004;55:333-53.
- Read RC. Neisseria meningitidis; clones, carriage, and disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(5):391-5
- Rede Intergerencial de Informações para a Saúde (RIPSA) do Ministério da Saúde. Indicadores e Dados Básicos para a Saúde no Brasil (IDB) 2012 [Acesso em 30 ago 2017]. Brasil; 2012. Disponível na página: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>
- Risi JB. A poliomielite na agenda de saúde brasileira (1950-1970). In: Risi JB. *Poliomielite no Brasil: do reconhecimento da doença ao fim da transmissão*. 1 ed. Rio de Janeiro :Editora Fiocruz, 2018 (no prelo).
- Risi JB. 1992. Considerações sobre a publicação de dados epidemiológicos pelo Ministério da Saúde. *Inf Epidemiol do SUS*. 1992;1(4): 27-32.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, Cieslak P, Shutt KA, Popovic T, Schuchat A, Harrison LH, Reingold AL. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis*. 1999;180(6):1894-901.
- Sacchi CT, Pessoa LL, Ramos SR, Milagres LG, Camargo MC, Hidalgo NT, Melles CE, Caugant DA, Frasch CE. Ongoing group B Neisseria meningitidis epidemic in São Paulo, Brazil, due to increased prevalence of a single clone of the ET-5 complex. *J Clin Microbiol*. 1992a;30(7):1734-8.
- Sacchi CT, Zanella RC, Caugant DA, Frasch CE, Hidalgo NT, Milagres LG, Pessoa LL, Ramos SR, Camargo MC, Melles CE. Emergence of a new clone of serogroup C Neisseria meningitidis in São Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol*. 1992b;30(5):1282-6.

- Sacchi CT, Tondella ML, de Lemos AP, Gorla MC, Berto DB, Kumiochi NH, Melles CE. Characterization of epidemic *Neisseria meningitidis* serogroup C strains in several Brazilian states. *J Clin Microbiol*. 1994;32(7):1783–7.
- Sacchi CT, Tondella ML, Gorla MC, Lemos PS, Melles CE, de Paiva MV, Rodrigues DS, Andrade AJ, Ribeiro MO, Sperb A. Genetic structure of *Neisseria meningitidis* serogroup C epidemic strains in south Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995;37(4):281-9.
- Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Salgado MM, Shutt KA, Carvalhanas TR, Ribeiro AF, Kemp B, Gorla MC, Albernaz RK, Marques EG, Cruciano A, Waldman EA, Brandileone MC, Harrison LH; São Paulo RT-PCR Surveillance Project Team. Incorporation of real-time PCR into routine public health surveillance of culture negative bacterial meningitis in São Paulo, Brazil. *PLoS One*. 2011;6(6):e20675.
- Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, Vaudry W, Le Saux N, Tsang R, Bettinger JA; investigators of the Canadian Immunization Monitoring Program, ACTive (IMPACT). The impact of the meningococcal serogroup C conjugate vaccine in Canada between 2002 and 2012. *Clin Infect Dis*. 2014;59(9):1208-15.
- Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(Suppl 5):S103-S112.
- Sáfadi MA, González-Ayala S, Jäkel A, Wieffer H, Moreno C, Vyse A. The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945–2010: an unpredictable and changing landscape. *Epidemiol Infect*. 2013;141(3):447-58.
- Sáfadi MA, Carvalhanas TR, Lemos AP, Gorla MC, Salgado M, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Higa F, Brandileone MC, Sacchi CT, Ribeiro AF, Sato HK, Bricks LF, De Moraes C. Carriage rate and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(5):806-11.
- Santos ML, Ruffino-Netto A. Meningococcal disease: epidemiological profile in the Municipality of Manaus, Amazonas, Brazil, 1998/2002. *Cad Saude Publica*. 2005;21(3):823-9.
- Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba (SMS-CURITIBA). Centro de Epidemiologia - Coordenação de Informação e Monitoramento. Situação das Meningites no município de Curitiba. [Acesso em 30 ago 2017]. Curitiba; 2015. Disponível em: <http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/vigilancia/epidemiologica/vigilancia-de-a-a-z/12-vigilancia/460-meningites.html>

- Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre (SMS-PORTO ALEGRE). Equipe de Controle Epidemiológico - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2000;2(7):1-8. Disponível em: http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/boletim07.pdf
- Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre (SMS-PORTO ALEGRE). Equipe de Controle Epidemiológico - Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2001;4(10):1-8. Disponível em: http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/boletim10.pdf
- Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) - Epidemiológicas e Morbidade [Acesso em 30 ago 2017]. Brasil; 2015. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php/index.php?area=0203>
- Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) - Estatísticas Vitais [Acesso em 30 ago 2017]. Brasil; 2015. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php/index.php?area=0205>
- Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI). Monitoramento Rápido de Coberturas (MRC) das vacinas Pneumo e Meningococo C para crianças de 6 meses a < 5 anos de idade [Acesso em 30 ago 2017]. Brasil; 2013. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/consulta_mrc_13_selecao.php
- Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) do Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) – Assistência à Saúde [Acesso em 30 ago 2017]. Brasil; 2016. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11637>
- Sorhouet-Pereira C, Efron A, Gagetti P, Faccone D, Regueira M, Corso A; Argentinean SIREVA II Working Group, Gabastou JM, Ibarz-Pavón AB. Phenotypic and genotypic characteristics of *Neisseria meningitidis* disease-causing strains in Argentina, 2010. PLoS One. 2013;8(3):e58065.
- Souza SF, Costa Mda C, Paim JS, Natividade MS, Pereira SM, Andrade AM, Teixeira MG. Bacterial meningitis and living conditions. Rev Soc Bras Med Trop. 2012;45(3):323-8.
- Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO, Robinson P, Griffin MB, Cartwright K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. Epidemiol Infect. 1994;112(2):315–28.

- Stefanoff P, Rosinska M, Karczewski G, Zielinski A. The detection of meningococcal household clusters and their prophylaxis in the changing epidemiological situation of invasive meningococcal disease in Poland, 2003-2006. *Eurosurveillance*. 2008;13(10):1-3.
- Stephens DS. Conquering the Meningococcus. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31(1):3–14.
- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369(9580):2196-210.
- Stuart JM, Cartwright KAV, Robinson PM, Noah ND. Does eradication of meningococcal carriage in household contacts prevent secondary cases of meningococcal disease? *BMJ*. 1989;298(6673):569-70.
- Tauil MC, Carvalho CSR, Vieira AC, Waldman EA. Meningococcal disease before and after the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Federal District, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(4):379-86.
- Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect*. 2006;134(3):556-66.
- Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S, Andrews NJ, Miller E. Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the postvaccination era. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(11):1694-8.
- Tsang R. Capsule switching and capsule replacement in vaccine-preventable bacterial diseases. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(9):569-70.
- Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. *Microbes Infect*. 2000;2(6):687-700.
- Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(1):144-66.
- Victora CG, Vaughan JP, Barros FC, Silva AC, Tomasi E. Explaining trends in inequities: evidence from Brazilian child health studies. *Lancet*. 2000;356(9235):1093-8.
- Wang X, Shutt KA, Vuong JT, Cohn A, MacNeil J, Schmink S, Plikaytis B, Messonnier NE, Harrison LH, Clark TA, Mayer LW. Changes in the Population Structure of Invasive *Neisseria meningitidis* in the United States After Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Licensure. *J Infect Dis*. 2015;211(12):1887-94.

- Waldman EA. Vigilância epidemiológica como prática de saúde pública. In: Campos GWS, Minayo MCS, Akerman M, Drumond Junior M, Carvalho YM. Tratado de Saúde Coletiva. 1 ed. São Paulo-Rio de Janeiro: Editora Hucitec e Fiocruz. 2006. p.487-528.
- Waldman EA, Silva LJ, Monteiro CA. Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera. *Inf Epidemiol do SUS*. 1999; 8(3):5-47.
- Weidlich L, Baethgen LF, Mayer LW, Moraes C, Klein CC, Nunes LS, Rios Sda S, Kmetzsch CI, Rossetti ML, Zaha A. High prevalence of *Neisseria meningitidis* hypervirulent lineages and emergence of W135:P1.5,2:ST-11 clone in Southern Brazil. *J Infect*. 2008;57(4):324-31.

APÊNDICE 1**Figura 16** - Termo de responsabilidade dos pesquisadores.**TERMO DE RESPONSABILIDADE DOS PESQUISADORES**

Eu, Eliana Tiemi Masuda, pesquisadora responsável pelo projeto de pesquisa intitulado "Doença meningocócica em área metropolitana de elevado Índice de Desenvolvimento Humano: Características e tendências", sob a orientação dos professores Dr. Eliseu Alves Waldman e Dra. Karin Regina Luhm, assumo a responsabilidade de comunicar imediatamente às Instituições Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, à Faculdade de Saúde Pública/Universidade de São Paulo, toda e qualquer modificação do protocolo ou complicação ocorrida durante a realização do referido projeto.

Responsabilizo-me em acompanhar as diligências necessárias à reposição ou restauração de bens eventualmente danificados durante a pesquisa.

Comprometo a garantir o anonimato e confidencialidade de todas as informações obtidas pela Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba a serem utilizadas na pesquisa.

Declaro também que todas as informações coletadas serão utilizadas, exclusivamente, de acordo com os propósitos estabelecidos nos objetivos desta pesquisa.

Comprometo a divulgar os resultados aos setores pertinentes da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, além de publicações científicas da área e das apresentações em eventos científicos.

São Paulo, 16 de julho de 2015.

Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman
Orientador

Prof. Dra. Karin Regina Luhm
Co-orientadora

Eliana Tiemi Masuda
Doutoranda

APÊNDICE 2

Figura 17 – Incidência da doença meningocócica invasiva no período de 1991 a 2015 e curva de tendência nas capitais da Região Sul por períodos: 1991 a 2010.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPSA, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

APÊNDICE 3

Figura 18 – Mortalidade da doença meningocócica invasiva no período de 1991 a 2015 e curva de tendência nas capitais da Região Sul por períodos: 1991 a 2010.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPS, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

APÊNDICE 4

Figura 19 - Incidência da doença meningocócica invasiva segundo faixa etária e cobertura vacinal da VCMC nas capitais da Região Sul no período de 1998 a 2015.

A) Capitais da região Sul

B) Curitiba

Fonte: RIPS, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

APÊNDICE 4

Figura 19 - Incidência da doença meningocócica invasiva segundo faixa etária e cobertura vacinal da VCMC nas capitais da Região Sul no período de 1998 a 2015. (continuação)

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: RIPSa, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

APÊNDICE 5

Figura 20 - Mortalidade da doença meningocócica invasiva segundo faixa etária e cobertura vacinal da VCMC nas capitais da Região Sul no período de 1998 a 2015.

A) capitais da Região Sul

B) Curitiba

Fonte: SIM, 2015 (1991 a 2000); SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

APÊNDICE 5

Figura 20 - Mortalidade da doença meningocócica invasiva segundo faixa etária e cobertura vacinal da VCMC nas capitais da Região Sul no período de 1998 a 2015. (continuação)

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: SIM, 2015 (1991 a 2000); SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

APÊNDICE 6

Tabela 11 - Indicadores socioeconômicos e de saúde das capitais da Região Sul do Brasil em 1991, 2000 e 2010.

Indicadores socioeconômicos e de saúde	Porto Alegre-RS			Florianópolis-SC			Curitiba-PR		
	1991	2000	2010	1991	2000	2010	1991	2000	2010
Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH)	0,660	0,744	0,805	0,681	0,766	0,847	0,640	0,750	0,823
Índice Gini	0,5691	0,6056	0,6144	0,5535	0,5942	0,5652	0,5535	0,5942	0,5652
Analfabetismo na população com 15 ou + anos de idade (%)	4,7	3,2	2,2	5,6	3,3	1,9	5,2	3,2	2,1
Crescimento populacional (%)	0,8	0,4	0,3	3,3	2,1	1,4	2,1	1,0	0,7
Fecundidade (média de filhos)	2,0	1,8	1,5	2,1	1,7	1,2	2,0	1,7	1,6
População com 2 ou + pessoas por dormitório (%)	30,4	25,2	19,0	25,5	18,6	11,6	30,2	21,1	13,3
População em habitações subnormais (%)			11,0			3,4			8,1
Tabagismo (%)		25,2*	19,5		21,4*	17,4		21,5*	17,0
População pobre e extremamente pobre (%)	12,2	7,6	4,7	12,4	6,4	1,6	9,5	10,9	2,2
População vulnerável a pobreza (%)	24,4	20,4	12,5	26,6	15,4	6,4	24,4	18,8	7,9
Mortalidade Infantil (1.000 nascidos-vivos)	21,1	16,0	11,6	21,5	18,3	10,8	30,2	21,2	11,9
Mortalidade até os 5 anos de idade (1.000 nascidos-vivos)	24,7	18,6	13,1	24,9	21,2	12,1	34,8	24,7	13,6

Fonte: PNUD, 2010; IBGE, 2010.

*baseado no Inquérito Domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidades referidas de doenças e agravos não-transmissíveis – módulo: tabagismo nos anos de 2002 e 2003

APÊNDICE 7

Figura 21 - Correlação da incidência média anual com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupos circulante no município de Curitiba no período de 1991 a 2010.

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPSA, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015); PNUD, 2010; IBGE, 2010.

APÊNDICE 8

Figura 22 - Correlação da incidência média anual com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupos circulante no município de Florianópolis, período de 1991 a 2010.

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPSA, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015); PNUD, 2010; IBGE, 2010.

APÊNDICE 9

Figura 23 - Correlação da incidência média anual com indicadores socioeconômicos, de saúde e porcentagem de sorogrupos circulante no município de Porto Alegre, período de 1991 a 2010.

A) Índice de Desenvolvimento Humano Municipal B) Índice Gini

C) População pobre e extremamente pobre

D) Fecundidade

E) Proporção de domicílios com 2 ou mais pessoas por dormitório F) Mortalidade infantil

G) Sorogrupo B

H) Sorogrupo C

Fonte: BERTONCINI, 2001; SMS-CURITIBA, 2015; SMS-PORTO ALEGRE, 2000; SMS-PORTO ALEGRE, 2001; RIPSA, 2012; SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015); PNUD, 2010; IBGE, 2010.

APÊNDICE 10

Figura 24 - Distribuição dos sorogrupos de doença meningocócica invasiva por período e mediana da renda *per capita* mensal por bairros no município de Curitiba no período de 2001 a 2014.

A) 2001-2003

B) 2004-2006

C) 2007-2009

D) 2010-2012

E) 2013-2015

Legenda

Fonte: SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015); IBGE, 2010; IPPUC, 2010.

APÊNDICE 11

Figura 25 - Divisão de bairros com seus respectivos nomes no município de Curitiba, 2010.

Fonte: IBGE, 2010; IPPUC, 2010.

APÊNDICE 12

Figura 26 - Taxa de mortalidade segundo base de dados SIM no período de 1991 a 2015 e SINAN no período de 2001 a 2015 nas capitais da região Sul.

A) Capitais da Região Sul

B) Curitiba

C) Florianópolis

D) Porto Alegre

Fonte: SIM, 2015 (1998-2000); SINAN, 2015 (Sinan-Windows de 2001 a 2006 e Sinan-Net de 2007 a 2015).

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

**FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO**

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doença meningocócica em área metropolitana de elevado Índice de Desenvolvimento Humano: Características e tendências.

Pesquisador: Eliana Tiemi Masuda

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 35783914.4.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.368.899

Apresentação do Projeto:

Esta pesquisa abrange um estudo descritivo e outro analítico ecológico. O estudo será desenvolvido na cidade de Curitiba, Paraná. A população de estudo será os residentes em Curitiba, independentemente do sexo ou da idade, no período de 2000 e 2014. Serão incluídos somente os casos de doença meningocócica (DM) notificados à vigilância passiva da DM do Município de Curitiba e que cumpram a definição de caso adotada, no período de 1 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2014. Por sua vez, serão excluídos os casos meningites bacterianas que não a meningocócica e os casos de DM com informações insuficientes para sua confirmação conforme a definição de caso. As fontes de dados a serem utilizadas por esta pesquisa serão: i) Vigilância da DM do município de Curitiba (PR) utilizando a base de dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação Net (SINAN net); ii) Sistema de Mortalidade da Secretaria Municipal de Saúde; iii) Instituto Adolfo Lutz de São Paulo (Laboratório Nacional de Referência) para dados relativos ao fenótipo das cepas de NM; vi) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para dados populacionais, indicadores sociodemográficos e econômicos do município de Curitiba/PR e; v) Instituto de Pesquisa e Planejamento Urbano de Curitiba (IPPUC) para indicadores sociodemográficos e econômicos dos distritos administrativos e bairros do município de Curitiba/PR.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

**FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO**

Continuação do Parecer: 1.368.899

Objetivo da Pesquisa:

- 1 – Analisar e descrever a tendência da DM em Curitiba, no período de 2000 a 2014;
- 2 - Descrever e investigar características sociodemográficas, econômicas e de intervenções tecnológicas associadas às áreas de maior risco para DM;
- 3- Estimar o impacto da VCMC no município de Curitiba, quatro anos após a sua introdução, em termos de incidência e de mortalidade, nas coortes de nascidos com e sem indicação de vacinação, mediante a mensuração da fração prevenida na população (FPP) e;
- 4 - Estimar a efetividade da VCMC pelo método de screening.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador irá manipular tão somente base de dados, não há risco a nenhum sujeito ou participante direto.

Os benefícios são descritos como propiciar melhor conhecimento do comportamento da DM no município de Curitiba/PR, identificará grupos e áreas de maior risco para a doença, portanto, oferecerá subsídios para a elaboração ou aperfeiçoamento de estratégias de intervenções de saúde pública voltadas ao controle da DM na população estudada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância para a saúde coletiva, com metodologia já experimentada e sob orientação e em pertencimento a equipe também experimentada. apresenta objeto e hipóteses claras,

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nada a acrescentar

Recomendações:

nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendência, protocolo preenche todos os requisitos da Resolução 466/12.

Pela Aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_556969 E2.pdf	28/08/2015 14:04:34		Aceito

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 01.246-904
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3061-7779 Fax: (11)3061-7779 E-mail: coep@fsp.usp.br

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 1.368.899

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_comite_vs2.pdf	28/08/2015 13:44:14	Eliana Tiemi Masuda	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_pesquisadoresassinado.pdf	28/08/2015 13:43:37	Eliana Tiemi Masuda	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_500647 E1.pdf	16/04/2015 16:01:43		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_379593.pdf	25/11/2014 12:15:12		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_379593.pdf	19/11/2014 11:24:14		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_379593.pdf	02/09/2014 20:57:53		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	02/09/2014 20:55:36		Aceito
Outros	carta_anuência_sms_curitiba.pdf	27/08/2014 22:54:35		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 15 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Maria Regina Alves Cardoso
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7779 **E-mail:** coep@fsp.usp.br

ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Curitiba.

PREFEITURA MUNICIPAL DE
CURITIBA-SES

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Doença meningocócica em área metropolitana de elevado Índice de Desenvolvimento Humano: Características e tendências.

Pesquisador: Eliana Tiemi Masuda

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35783914.4.3001.0101

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.375.808

Apresentação do Projeto:

Emenda aprovada no CEP/FSP-USP e no CEP/SMS-Curitiba.

Objetivo da Pesquisa:

Emenda aprovada no CEP/FSP-USP e no CEP/SMS-Curitiba.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Emenda aprovada no CEP/FSP-USP e no CEP/SMS-Curitiba.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda aprovada no CEP/FSP-USP e no CEP/SMS-Curitiba.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Emenda aprovada no CEP/FSP-USP e no CEP/SMS-Curitiba.

Recomendações:

Emenda aprovada no CEP/FSP-USP e no CEP/SMS-Curitiba.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada no CEP/FSP-USP e no CEP/SMS-Curitiba.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Atílio Bório, 680

Bairro: Cristo Rei

CEP: 80.050-250

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-4961

Fax: (41)3360-4965

E-mail: etica@sms.curitiba.pr.gov.br

PREFEITURA MUNICIPAL DE
CURITIBA-SES

Continuação do Parecer: 1.375.808

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_556969 E2.pdf	28/08/2015 14:04:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_comite_vs2.pdf	28/08/2015 13:44:14	Eliana Tiemi Masuda	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_pesquisadoresassinado.pdf	28/08/2015 13:43:37	Eliana Tiemi Masuda	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_500647 E1.pdf	16/04/2015 16:01:43		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_379593.pdf	25/11/2014 12:15:12		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_379593.pdf	19/11/2014 11:24:14		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_379593.pdf	02/09/2014 20:57:53		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	02/09/2014 20:55:36		Aceito
Outros	carta_anuência_sms_curitiba.pdf	27/08/2014 22:54:35		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 18 de Dezembro de 2015

Assinado por:
SAMUEL JORGE MOYSÉS
(Coordenador)

Endereço: Rua Afílio Bório, 680
Bairro: Cristo Rei **CEP:** 80.050-250
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-4961 **Fax:** (41)3360-4965 **E-mail:** etica@sms.curitiba.pr.gov.br

ANEXO 3 – Declaração de Anuência do Centro Epidemiológico da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba/PR.

PREFEITURA MUNICIPAL DE CURITIBA
SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE
CENTRO DE EPIDEMIOLOGIA

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos a pesquisadora Eliana Tiemi Masuda, a desenvolver o seu projeto de pesquisa intitulado "Doença Meningocócica em Área Metropolitana de Elevado Índice de Desenvolvimento Humano: Características, Tendência e Fatores de Risco", que está sob a orientação do Professor Doutor Eliseu Alves Waldman, na Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba.

Declaramos também que cederemos aos pesquisadores o acesso aos dados do SINAN, prontuário eletrônico da Secretaria Municipal da Saúde e SIM, assim como acompanharemos os pesquisadores para coleta de informações de prontuários hospitalares quando necessário.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento dos pesquisadores aos requisitos da resolução 466/2012 e suas complementares, comprometendo-se os mesmos a utilizarem os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Curitiba, 14 de agosto de 2014.

Juliane Cristina Costa Oliveira
Diretora do Centro de Epidemiologia
Matrícula 125298 - CRM 22376

Juliane Oliveira

Diretora do Centro de Epidemiologia

CURRÍCULO LATTES

Eliseu Alves Waldman

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8924923035849703>
- Última atualização do currículo em 13/01/2018

Possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1972), residência médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (1973-1976); curso de especialização em Medicina Tropical em 1974; curso de especialização em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (1975); Especialização em Administração Pública pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP (1978-1980); mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (1982); doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1991) e pós-doutorado no Departamento de Epidemiologia da School of Public Health of the Johns Hopkins University, Baltimore, EUA, como bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2001). É professor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, atuando na graduação e na pós-graduação como orientador permanente dos Programas de pós-graduação em Saúde Pública e de Epidemiologia, sendo Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. É Editor Associado da Revista de Saúde Pública e membro do Comitê Editorial da Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde, do Conselho Editorial da Revista de Direito Sanitário e do Conselho Científico da Revista Cadernos de Saúde Coletiva. Membro da Comissão de Monitoramento e avaliação do conjunto de ações que compõem o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (2006 -), Membro Comitê Estadual de Referência em Doenças Transmissíveis da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (2012 -), Membro do Comitê Regional para a Certificação da Erradicação da Poliomielite para a Região das Américas da Organização Pan Americana da Saúde (2015 -). Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com foco em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia, vigilância e controle de doenças infecciosas.

CURRÍCULO LATTES

Karin Regina Luhm

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1592876591517592>
- Última atualização do currículo em 29/03/2017

Doutora em Saúde Pública, Área de Epidemiologia, pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (2008). Professora Adjunta do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Paraná. Professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UFPR. Experiência na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: imunização, vigilância em saúde, vigilância do HIV/aids, saúde materno-infantil.

CURRÍCULO LATTES

Eliana Tiemi Masuda

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7424012810357521>
- Última atualização do currículo em 28/01/2018

Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Paraná (2001-2005), mestrado em Saúde Pública na área de Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da USP (2007-2009) e especialização em Epidemiologia para o Monitoramento e Resposta às Emergências em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca da Fiocruz (2010-2011). Atuou como consultora da OPAS/OMS no Centro de Informações Estratégicas e resposta em Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (2009 a 2012) e como Epidemiologista na Vigilância Epidemiológica Hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (2012-2013). Atualmente é doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da USP. Tem experiência na área de saúde coletiva com ênfase em vigilância e epidemiologia das doenças infecciosas.