



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
E SAÚDE PÚBLICA**

LÍSIA GOMES MARTINS DE MOURA TOMICH

**IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA O MENINGOCOCO C NA
MORBIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL**

Goiânia
2016

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ **Dissertação** ☐ **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

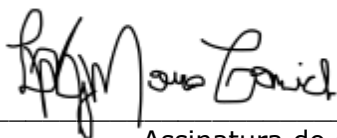
Nome completo do autor: Lísia Gomes Martins de Moura Tomich

Título do trabalho: IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA O MENINGOCOCO C NA MORBIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.



Assinatura do (a) autor (a) ²

Data: 27 / 09 / 2016

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

²A assinatura deve ser escaneada.

LÍSIA GOMES MARTINS DE MOURA TOMICH

**IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA O MENINGOCOCO C NA
MORBIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, área de concentração em Epidemiologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade

Goiânia
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Gomes Martins de Moura Tomich, Lísia
IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA O MENINGOCOCO C NA
MORBIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL
[manuscrito] / Lísia Gomes Martins de Moura Tomich. - 2016.
CLII, 152 f.

Orientador: Prof. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto
de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós
Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Cidade de Goiás,
2016.

Bibliografia. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista
de tabelas.

1. Neisseria meningitidis. 2. Doença meningocócica invasiva. 3.
Linkage de dados. 4. Série temporal interrompida. 5. Efeito rebanho.
I. Sampaio Sgambatti de Andrade, Ana Lúcia, orient. II. Título.

CDU 614



ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE LÍZIA GOMES MARTINS DE MOURA TOMICH – Aos quinze dias do mês de agosto do ano de 2016 (15/08/2016), às 14:00 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. ANA LÚCIA SAMPAIO SGAMBATTI DE ANDRADE, ELIANE TEREZINHA AFONSO e OTALIBA LIBÂNIO DE MORAIS NETO, para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: **“IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA O MENINGOCOCO C NA MORBIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL”**, em nível de **MESTRADO**, área de concentração em **EPIDEMIOLOGIA**, de autoria de **LÍZIA GOMES MARTINS DE MOURA TOMICH**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Orientadora, Profa. Dra. **ANA LÚCIA SAMPAIO SGAMBATTI DE ANDRADE**, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da dissertação que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu o Candidato, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1304/2014 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu julgamento, considerando a candidata **Aprovada** ou **Reprovada**:

Banca Examinadora

Profa. Dra. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade

Profa. Dra. Eliane Terezinha Afonso

Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto

Aprovada / Reprovada

Aprovada
Aprovada
APROVADO

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata *habilitada* (**Habilitada ou não Habilitada**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRE EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **EPIDEMIOLOGIA**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 16 h 12 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, **JOSÉ CLEMENTINO DE OLIVEIRA NETO**, secretário do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.

A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

em modificação

Profa. Dra. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade (IPTSP/UFG)

Profa. Dra. Eliane Terezinha Afonso (FM/UFG)

Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto (IPTSP/UFG)

Secretário da Pós-Graduação:

Assinatura
[Assinatura]
Eliane Terezinha Afonso
Otaliba Libânio de Moraes Neto
[Assinatura]

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da
Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA PARA DEFESA
DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluna: Lísia Gomes Martins de Moura Tomich

Orientadora: Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade

Membros Titulares:

- 1. Otaliba Libânio de Moraes Neto – IPTSP/ UFG**
- 2. Eliane Terezinha Afonso- UFG**
- 3. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade – IPTSP/UFG**

Membros Suplentes:

- 1. Ruth Minamisava – IPTSP/UFG**
- 2. Marta Rovey de Souza – IPTSP/ UFG**
- 3. João Bosco Siqueira Junior – IPSTP/UFG**

Data: 15/08/2016

Este trabalho está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Norma nº 10/2015 - Normas para elaboração de Dissertação e Tese para obtenção do título de Mestre e Doutor, respectivamente, no âmbito do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública (PPGMTSP).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP, 2011.

Referências - Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), conforme recomendado pela Norma nº 10/2015 - Normas para elaboração de Teses e Dissertações do PPGMTSP. Foi utilizado o organizador de referência Mendeley Desktop®, Version 1.16.1.

“A vida é complicada,
mas não desinteressante.”

Jersy Neyman

AGRADECIMENTOS

Sem dúvida, eu inicialmente preciso agradecer a minha orientadora, Profa Dra Ana Lucia Andrade, pela generosidade em compartilhar tanto conhecimento comigo. Também agradeço toda a criatividade para resolver problemas da Profa Dra Ruth Minamisava e agradeço imensamente todo o empenho e expertise da querida Gabriela Policena para manusear o banco de dados de maneira tão genial e certa. Agradeço também ao Roberto Dias por estar sempre disponível e por ter me auxiliado inúmeras vezes com pedidos de última hora. Agradeço a doutoranda Ana Lúcia Sartori pela receptividade e pela companhia.

Sou grata a todos os professores do Programa de Pós-Graduação do Instituto de Medicina Tropical e Saúde Pública (IPTSP) por serem tutores exemplares, especialmente àqueles que disponibilizaram seu precioso tempo para se dedicar à leitura dos meus manuscritos.

Ao meu filho Dante, meu neném que antes de nascer já frequentava o prédio do IPTSP e já sentia a mamãe dele preocupada com as inúmeras leituras, manuscritos, prazos, provas, aulas, obrigações intermináveis e exaustivas de médica no Hospital de Doenças Tropicais (HDT), consultório e no Hospital do Coração de Goiás, eu devo meu maior agradecimento. Eu agradeço por ele me amar mesmo com as minhas ausências de domingo a domingo, por me dar força todos os dias, por me fazer sorrir nos momentos mais difíceis e por me fazer querer voltar para casa todos os dias correndo o mais rápido possível. Filho, obrigada por ter tido vontade de nascer!

Agradeço ao meu pai, Max, por ter me dito uma inesquecível e estimulante frase da sabedoria popular quando eu passei no vestibular para medicina na Universidade Federal de Uberlândia (UFU) aos dezessete anos e estava com medo de morar fora: “Lísia, vai rasgando na frente, que eu vou costurando atrás”. Agradeço à minha mãe, Valdite, por me inspirar a ser uma pessoa melhor, por chorar comigo e por ser minha alavanca diária. Agradeço à minha irmã Eveline por ser minha psicóloga nas consultas mensais de nutricionista e por tentar controlar minha dependência de confeitarias. Agradeço à minha irmã Nárgila e ao meu cunhado Alex por terem paciência de me ajudar com o inglês (mesmo de madrugada) e com dicas preciosas de vida e de pesquisa. Agradeço ao meu marido Thiago por me dar carinho e me abraçar apertado sempre.

Agradeço a mim mesma por seguir em frente.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiv
LISTA DE APÊNDICES.....	xv
SIGLAS	xvi
RESUMO.....	xvii
ABSTRACT	xviii
1 INTRODUÇÃO	19
1.1 Patogênese e Clínica da Infecção Meningocócica	19
1.2 Epidemiologia	20
1.2.1 Epidemiologia da Doença Meningocócica no Mundo.....	21
1.2.2 Epidemiologia da Doença Meningocócica no Brasil.....	23
1.3 Portador de meningococo	26
1.4 Epidemiologia Molecular em Portador de Meningococo e Doença Invasiva	28
1.5 Vacinas para Prevenção do Meningococo.....	28
1.5.1 Medidas de efeito de uma vacina.....	36
1.5.1.1 Tecnologias para avaliação do impacto de uma vacinação	38
i. Antes-e-depois	38
ii. Série temporal	39
a. Modelo de suavização exponencial de Holt-Winters	42
1.5.2 Estudos observacionais que avaliaram o efeito da vacina meningocócica	43
1.5.2.1 Efeito da vacina no portador de meningococo	48
2 JUSTIFICATIVA	49
3 OBJETIVOS	52
3.1 Objetivo geral	52
3.2 Objetivos específicos	52
4 MÉTODOS	53
4.1 Desenho do Estudo	53
4.2 População e Área do Estudo	53
4.3 Fontes de Dados e Estratégias de <i>Linkage</i>	54
4.3.1 Sinan	54

4.3.2 Base de dados do laboratório de referência para doenças pneumocócica e meningocócica invasivas	55
4.3.3 <i>Linkage</i> das bases de dados Sinan e IAL.....	56
4.4 Definição de Caso.....	57
4.5 Análise dos Dados.....	58
4.5.1 Análise descritiva dos casos de meningite pelo meningococo C em Salvador.....	58
4.5.2 Impacto da vacinação com a vacina meningocócica contra o meningococo C	58
4.6 Comitê de Ética	60
5 RESULTADOS	61
6 DISCUSSÃO	80
7 CONCLUSÕES	88
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
REFERÊNCIAS	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos grupos capsulares de doença invasiva por <i>Neisseria meningitidis</i> no mundo (adaptado de HALPERIN et al., 2012; OPAS/OMS, 2013)	21
Figura 2 - Distribuição do número de casos e coeficiente de incidência da doença meningocócica por faixa etária no Brasil, 2007 a 2011	23
Figura 3 - Percentual de identificação de grupos capsulares A, B C e W de <i>Neisseria meningitidis</i> no Brasil, 1999 a 2011	24
Figura 4 - Distribuição de grupos capsulares de <i>Neisseria meningitidis</i> por região do país, Brasil, 2014 (MORAIS, 2015)	25
Figura 5 - Cobertura da vacina contra o meningococo C em crianças menores de um ano segundo região, Brasil, 2010 a 2015	31
Figura 6 - Países que incluíram a vacina meningocócica na imunização de rotina (adaptado do Anexo 1 e ALI et al., 2014; PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2015a)	36
Figura 7 - Tipos de intervenção de um evento na série temporal (modificado de (AVENT, 1999). A. Início gradual e duração permanente; B. Início gradual e duração temporária; C. Início abrupto e duração permanente; D. Início abrupto e duração temporária. A seta na vertical indica o início da intervenção.....	41
Figura 8 - Diagrama de Venn: distribuição do número de casos de doença meningocócica nas bases de dados do Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e IAL (Instituto Adolfo Lutz), Brasil, 2008 a 2014	61
Figura 9 - Média das taxas de incidência anuais de doença meningocócica invasiva (laranja) e doença meningocócica pelo grupo capsular C (verde) durante os três anos do período pré-vacinal segundo faixa etária, Brasil, 2008 a 2010	64
Figura 10 – Média anual das taxas de doença meningocócica invasiva pelo grupo capsular C durante os três anos do período pré-vacinação segundo faixa etária. Brasil menos dados de Salvador (linha azul) e estado de São Paulo (linha vermelha), 2008 a 2010	64
Figura 11 - Número de casos de doença meningocócica pelo grupo capsular e ano de notificação de acordo com as faixas etárias, Brasil, 2008 a 2014	66
Figura 12 - Casos de casos de doença meningocócica invasiva de acordo com grupos capsulares e faixas etárias, Brasil, 2014	67
Figura 13 – Número de doença meningocócica invasiva pelo grupo capsular C de acordo com ano e faixa etária, Salvador, 2008 a 2014. Note a variação da escala no eixo y entre as faixas etárias.....	69

Figura 14 - Tendência das taxas de incidência bimensais de doença meningocócica pelo grupo capsular C observadas (linhas vermelhas) e preditas (linhas pretas) de acordo com as faixas etárias. Série temporal interrompida, Brasil exceto Salvador, janeiro de 2008 a dezembro de 2014. Os intervalos de confiança de 95% (linhas cinzas) foram mostrados apenas para o período pós-vacinal (2012 a 2014). A barra laranja representa o período de transição (ano de 2011), o qual foi excluído da série temporal para a análise. Observe a variação de escala no eixo y entre as faixas etárias76

Figura 15 – Tendência das taxas de incidência bimensais de doença meningocócica pelo grupo capsular C observadas (linhas vermelhas) e preditas (linhas pretas) de acordo com as faixas etárias. Série temporal interrompida, estado de São Paulo, janeiro de 2008 a dezembro de 2014. Os intervalos de confiança de 95% (linhas cinzas) foram mostrados apenas para o período pós-vacinal (2012 a 2014). A barra laranja representa o período de transição (ano de 2011), o qual foi excluído da série temporal para a análise. Observe a variação de escala no eixo y entre as faixas etárias79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Vacinas meningocócicas disponíveis atualmente	30
Tabela 2 - Surtos de doença meningocócica pelo grupo capsular C ocorridos no estado de São Paulo, 2010 a 2014	33
Tabela 3 - Número e percentual de crianças, adolescentes e adultos fora da população alvo do Programa Nacional de Imunizações (PNI) que receberam vacina contra o meningococo C, estado de São Paulo, 2010 a 2014	34
Tabela 4 - Esquemas de imunização da vacina meningocócica conjugada C utilizadas no Brasil, 2010 a 2014	46
Tabela 5 - Casos de doença meningocócica confirmada de acordo com os grupos capsulares, Brasil, 2008 a 2014	63
Tabela 6 - Impacto da vacinação conjugada contra o meningococo C nas taxas de incidência de doença meningocócica por grupo capsular C. Análise de série temporal interrompida*, Brasil, 2008 a 2014	72

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1 - Estudos que avaliaram o efeito da vacina meningocócica C no Brasil e em alguns países no mundo.....	107
Apêndice 2 - Artigo: Impacto da vacina meningocócica C conjugada em crianças no Brasil. Análise de série temporal interrompida	129

SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CRM197	Toxina diftérica mutante atóxica
CIE	Contraímunoeletroforese
DM	Doença meningocócica
DOU	Diário Oficial da União
DPV	Doença prevenida pela vacinação
EUA	Estados Unidos da América
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IR	Taxa de incidência
IRR	Razão da taxa de incidência
LCR	Líquor cefalorraquidiano
MenA	<i>Neisseria meningitidis</i> grupo capsular A
MenACWY-V	Vacina conjugada contra <i>N. meningitidis</i> grupo capsular A, C, W e Y
MenB	<i>N. meningitidis</i> grupo capsular B
MenB-V	Vacina contra <i>N. meningitidis</i> grupo capsular B
MenC	<i>N. meningitidis</i> grupo capsular C
MenC-V	Vacina meningocócica conjugada contra o meningococo C
MenE	<i>N. meningitidis</i> grupo capsular E
MenW	<i>N. meningitidis</i> grupo capsular W
MenY	<i>N. meningitidis</i> grupo capsular Y
MLST	<i>multicolus sequence typing</i>
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PNI	Programa Nacional de Imunizações
R	Risco ou taxa
RR	Risco relativo
Sinan	Sistema Nacional de Notificação de Agravos
SI-PNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
SIREVA	Sistema Regional de Vacinas na América Latina e Caribe
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
ST	<i>Sequence type</i>
TT	Toxóide tetânico

RESUMO

INTRODUÇÃO: A vacina meningocócica conjugada contra o grupo capsular C (MenC-V) foi introduzida no calendário de imunização infantil brasileiro em novembro de 2010, sendo administrada aos três, cinco e 12 meses de idade sem *catch-up* para os demais grupos etários. Entretanto, em março de 2010, uma campanha de vacinação com MenC-V foi realizada em Salvador para indivíduos menores de cinco anos de idade e de 10 a 24 anos. No estado de São Paulo os surtos ocorreram em adolescentes e adultos jovens, determinando campanhas de vacinações de bloqueio nessa faixa etária nos anos de 2010 a 2014. **OBJETIVO:** Avaliar o impacto direto e indireto (rebanho) da vacinação nas taxas de incidência de doença meningocócica (DM) invasiva pelo grupo capsular C (MenC) após quatro anos da introdução da MenC-V em três cenários: i) Brasil como um todo (imunização de rotina somente de crianças); ii) Brasil exceto Salvador (campanha de vacinação em adolescentes no ano de introdução da MenC-V); e iii) estado de São Paulo (vacina de rotina na infância e vacinações de bloqueio em adolescentes e adultos jovens para controlar surtos). **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo ecológico *quasi*-experimental para avaliar o impacto da vacinação em série histórica de 2008 a 2014 usando os bancos de dados do Laboratório Nacional de Referência para Meningites Bacterianas, Instituto Adolfo Lutz (IAL) e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Um processo de vinculação (*linkage*) determinístico entre as duas bases foi realizado para melhorar a acurácia da detecção de casos de DM, especialmente de grupo capsulares. Uma análise de série temporal interrompida foi conduzida utilizando a técnica de Holt-Winters para controlar por tendência pré-existente e variações sazonais. O desfecho foi taxa de MenC. O impacto da vacinação foi avaliado pelo percentual de redução da incidência de MenC no período pós-vacinal (2012 a 2014), utilizando o período pré-vacinal (2008 a 2010) para estimar o que seria esperado no período pós-vacinal, caso a vacinação não tivesse sido introduzida. Para Salvador foi analisado o efeito da MenC-V no número de casos de MenC. **RESULTADOS:** Um total de 18.136 casos de DM invasiva foram analisados. Para o Brasil como um todo, a vacinação reduziu significativamente a DM por MenC na faixa etária alvo, com redução de 67,4% (limite inferior do IC95% 42,5%) em menores de 12 meses, 92,3% (limite inferior do IC95% 77,7%) para faixa etária de 12-23 meses e 65,7% (limite inferior do IC95% 28%) em crianças de 2-4 anos, e efeito rebanho foi observado na faixa etária de 5 a 19 anos com 20-24,7%. Quando se exclui Salvador na análise do Brasil, impacto indireto significativo foi observado somente em crianças de 5-9 anos. No cenário São Paulo, semelhante ao Brasil, observou-se impacto estatisticamente significativo nas faixas etárias alvo do PNI, além do efeito rebanho na faixa etária de 5-9 anos de idade. Para Salvador, o impacto da vacinação apresentou um declínio acentuado e sustentável em todas as faixas etárias fora do alvo da vacinação. Ao todo, 1.170 casos de MenC foram evitados no período estudado. **CONCLUSÃO:** A estratégia de vacinação de *catch-up* em adolescentes e adultos jovens, especialmente no ano de introdução da MenC-V, promoveu um rápido e sustentável rebanho.

Descritores: *Neisseria meningitidis*, doença meningocócica invasiva, doença meningocócica pelo grupo capsular C, vacinas meningocócicas, impacto da vacinação, vigilância, *linkage* de dados, série temporal interrompida, efeito rebanho

ABSTRACT

INTRODUCTION: Routine infant immunization with meningococcal C conjugate vaccine (MenC-V) started in Brazil in November 2010, administered at three, five and 12 months of age with no catch-up for older age-groups. However, by March 2010, a vaccination campaign with MenC-V was performed in Salvador in individuals under five years-old, and from 10 to 24 years-old. In São Paulo state, the outbreaks occurred in teenagers and young adults prompting one-time vaccination campaign from 2010 to 2014 targeting these age-groups. **OBJECTIVE:** To assess the direct and indirect impact (herd effect) of vaccination on invasive meningococcal disease (MD) for capsular group C (MenC) four years after the introduction of MenC-V in three scenarios: i) Brazil as a whole (routine vaccination in childhood only); ii) Brazil except for Salvador (vaccination campaign with teenagers during the year of MenC-V introduction); and iii) São Paulo state (vaccination campaign for adolescents and young adults during 2010-2014 to control outbreaks). **METHODS:** We performed an ecological quasi-experimental design from 2008 to 2014 using data from the National Reference Laboratory for Meningitis, and data from the National Information System for Notifiable Diseases. A deterministic linkage was performed between the two databases to improve the accuracy of the detection of MD, especially in capsular groups. An interrupted time-series analysis was conducted using the Holt-Winters technique to control for pre-existing trends and seasonal variations. The MenC vaccination impact was evaluated as the percentage of reduction in the incidence rates of MenC in the post-vaccination period (2012 to 2014), using the pre-vaccination period (2008 to 2010) to estimate what would be expected on the post-vaccination period, whether the vaccination had not been introduced. For Salvador, we analyzed the effect of the vaccination on the number of MenC cases. **RESULTS:** A total of 18,136 invasive MD cases were analyzed. For Brazil as a whole, the vaccination reduced 67.4% (lower 95%CI 42.5%) the rates for MenC for infants under 12 months, 92.3% (lower 95%CI 77.7%) for the age-group 12-23 months, and 65.7% (lower 95%CI 28%) for children aged 2-4 years. Indirect impact (20-24.7%) was observed in the age-group 5-19 years. When excluding Salvador from the analysis of Brazil, the indirect impact was observed only for children in the age-group 5-9 years. In the scenario of São Paulo state, similarly to Brazil, significant impact was observed in the target age-groups, in addition to indirect impact in the age group 5-9 years. In Salvador, in addition to the effect on the vaccinated population a sharp and sustainable decline of MenC cases was observed in all age-groups not target for vaccination. Overall, 1,170 cases of MenC were averted in Brazil after the introduced of Men-C vaccination. **CONCLUSION:** The strategy of catch-up for adolescents and young adults, especially during the year of MenC-V introduction may lead to rapid and sustainable herd effect.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, serogroup C meningococcal meningitis, meningococcal meningitis, meningococcal infections; meningococcal vaccines, medical record linkage, Interrupted Time Series Analysis, epidemiology, herd effect.

1. INTRODUÇÃO

A doença meningocócica (DM) continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade globalmente, apesar dos avanços que tem contribuído para o entendimento de sua patogênese (LEWIS; RAM, 2014). *Neisseria meningitidis* (meningococo), agente causal da DM, apresenta grande propensão em evoluir rapidamente para meningite e sepse com risco de morte (LEWIS; RAM, 2014).

Meningococo é uma bactéria diplococo gram-negativa produtora de cápsula polissacarídica que é a base da sorogrupagem. Pelo fato de ser considerada fastidiosa, a bactéria requer condições especiais para seu cultivo, tendo em vista que cresce em ambiente úmido com temperatura entre 35 e 37°C e sob atmosfera com 5% a 10% de dióxido de carbono; em meio sólido, a colônia de meningococo é não-pigmentada, não-hemolítica e mede de 1 a 5 mm de diâmetro (APICELLA, 2009).

A espécie é altamente diversa genética e antigenicamente, tendo em vista que 12.231 *sequence types* (STs) foram listadas até a construção deste manuscrito no PubMLST (JOLLEY, 2016). A extensa troca genética entre meningococos (HOLMES; URWIN; MAIDEN, 1999; JOLLEY et al., 2005) implica em desafios na investigação epidemiológica e no combate da doença, pois dificulta o desenho de vacinas (CAUGANT; MAIDEN, 2009).

Atualmente, o meningococo pode ser classificado de acordo com a composição química de sua cápsula polissacarídica em 12 grupos capsulares: A, B, C, E (BRANHAM, 1953; LEWIS; RAM, 2014), X, Y, Z, W (EVANS; ARTENSTEIN; HUNTER, 1968), H, I, J (DING; YE; ZHANG, 1981) e L (ASHTON et al., 1983). Os grupos capsulares B (MenB) e C (MenC) podem ser subdivididos em 15 sorotipos, baseando-se nas diferenças antigênicas das proteínas da membrana externa do meningococo (APICELLA, 2009).

1.1 Patogênese e Clínica da Infecção Meningocócica

Em menos de 1% dos indivíduos colonizados, falhas na imunidade humoral permitem que o meningococo penetre as células da mucosa e atinja a corrente sanguínea (GOTSCHLICH; GOLDSCHNEIDER; ARTENSTEIN, 1969), resultando em doença

sistêmica.

Em geral, a DM se apresenta como meningite e/ou septicemia. Porém, indivíduos podem desenvolver outras formas de doença invasiva, como miocardite, endocardite, pericardite e pneumonia, bem como doença não-invasiva, quais sejam, artrite, conjuntivite, uretrite, faringite e cervicite (ROSENSTEIN et al., 2001).

O período de incubação da DM varia de dois a sete dias, com apresentação insidiosa de sintomas prodrômicos moderados, mas muitas vezes agudamente fulminante (PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2015a).

Os sintomas clínicos iniciais consistem em febre de início súbito, náuseas, vômitos, cefaléia, dificuldade de concentração e mialgia; mas os sinais de meningocemia podem variar de dor articular isolada e petéquias em conjuntivas e palato a sufusões hemorrágicas e choque séptico (APICELLA, 2009; PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2015a).

Em crianças, a DM pode produzir sinais e sintomas inespecíficos como irritabilidade, vômitos, febre e abaulamento de fontanela, caso ainda presente, tornando o diagnóstico precoce desafiador (PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2015a).

1.2 Epidemiologia

A mucosa da nasofaringe dos seres humanos é o único nicho ecológico do meningococo, sendo que o indivíduo colonizado por meningococo é chamado de carreador ou portador assintomático, o qual simboliza uma relação comensal bem-sucedida entre o hospedeiro e a bactéria (CAUGANT; MAIDEN, 2009).

O meningococo é transmitido por meio de contato íntimo com aerossóis ou secreção respiratória de indivíduos com DM ainda não tratada ou de portadores assintomáticos (CDC, 2015; PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2015a). Indivíduos carreadores assintomáticos funcionam como reservatório para persistência e disseminação da bactéria na população (BASTA et al., 2013; DAUGLA et al., 2014).

A ocorrência da doença costuma ser sazonal, com maior frequência da doença no inverno em países do Hemisfério Norte (WHO, 1998; KINLIN et al., 2009; CHRISTIANSEN et al., 2012) e nos meses chuvosos em países de clima tropical (SANTOS, 2010).

1.2.1 Epidemiologia da Doença Meningocócica no Mundo

Epidemias de meningite meningocócica ocorrem frequentemente na África, especialmente na área subsaariana, região que concentra a maior carga da doença no mundo e é conhecida como cinturão da meningite (MOLESWORTH et al., 2002). Inicialmente descrito em 1963 (LAPEYSSONNIE, 1963), o cinturão da meningite foi revisado em 2002 (MOLESWORTH et al., 2002), estendendo-se do Senegal, a oeste do continente africano, até a Etiópia, no leste.

A maioria das infecções meningocócicas invasivas no mundo é causada pelos grupos A, B, C, W, X e Y (LEWIS; RAM, 2014), sendo MenB e MenC responsáveis pela maioria dos casos na Europa e nas Américas (CDC, 2014). A Figura 1 mostra os grupos capsulares de meningococo predominantes nas diferentes regiões do mundo.

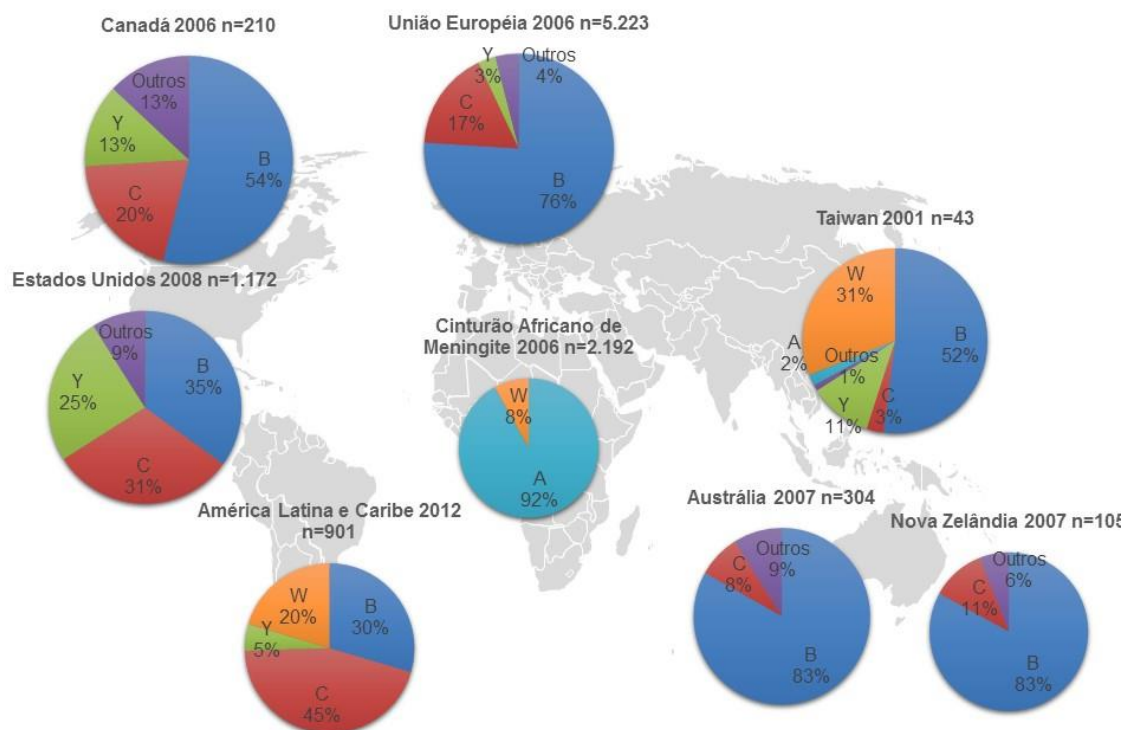


Figura 1 - Distribuição dos grupos capsulares de doença invasiva por *Neisseria meningitidis* no mundo (adaptado de HALPERIN et al., 2012; OPAS/OMS, 2013)

Na Argentina, a DM invasiva foi avaliada de 2012 a 2015 em menores de 15 anos,

sendo encontrada predominância de MenB (43; 51,2%) e W (37; 44,0%), este último associado à meningococemia em menores de um ano (OR 3,12; 1,13-8,76) (GENTILE et al., 2015).

Surtos de MenC foram registrados nos EUA (Estados Unidos da América) em 1992 e 2005 (WEISS et al., 2009), Canadá em 1992 e 2001 (DE WALS et al., 2004), na Espanha em 1995 (SÁEZ et al., 2003; SALLERAS, 2003) e na Nova Zelândia em 2011 (MILLS; PENNEY, 2013).

Nos EUA, 97-98% dos casos de DM ocorrem esporadicamente, mas surtos por MenB foram recentemente descritos em campos universitários: 13 casos de 2008 a 2010 em Ohio, 13 casos em New Jersey e Califórnia no ano de 2013 e dois casos em Rhode Island em de 2015 (FOLARANMI et al., 2015; SOETERS et al., 2015).

Meningococo grupo capsular A (MenA) é epidêmico no continente africano, além de ser o agente mais comum de meningite meningocócica na Ásia (CDC, 2014; WHO, 2015). Entretanto, em 2015, foram notificados 8.500 casos suspeitos de DM por MenC na Nigéria, o maior surto já relatado por esse grupo capsular no cinturão africano de meningite (WHO, 2015).

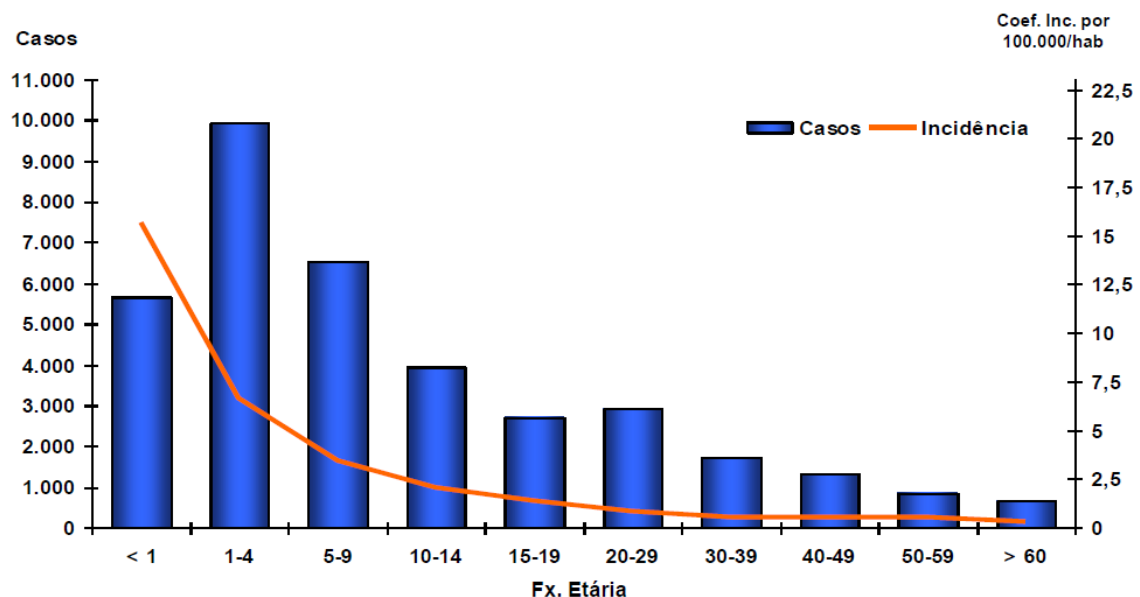
Tem-se observado aumento de surtos causados pelo grupo capsular W (MenW), como o ocorrido em 2000 em Hajj na Arábia Saudita e em 2002 em Burkina Faso, acometendo 13.000 pessoas, com 1.500 óbitos (CDC, 2014; WHO, 2015). Recentemente, também foram relatados surtos por MenW em países do Cone Sul da América Latina (Argentina, Brasil e Chile) (ABAD et al., 2014).

Aumento dos casos de MenW também vem sendo observado na Inglaterra e País de Gales desde 2009, de 1-2% dos casos 2008/09 para 15% em 2013/14, acometendo todas as faixas etárias, mas principalmente os jovens (PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2015b). Análise desses isolados de MenW revelaram que grande parte deles é atribuído ao complexo ST-11 (LADHANI et al., 2015).

1.2.2 Epidemiologia da Doença Meningocócica no Brasil

No Brasil, a vigilância de meningites baseia-se na notificação compulsória de todos os casos suspeitos atendidos na rede pública ou privada, incluindo laboratórios. A Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública foi revisada pelo Ministério da Saúde e publicada por meio de portaria no Diário Oficial da União (DOU) em 18 de fevereiro de 2016 (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016), incluindo DM e doença invasiva por *Haemophilus influenzae* e outras meningites.

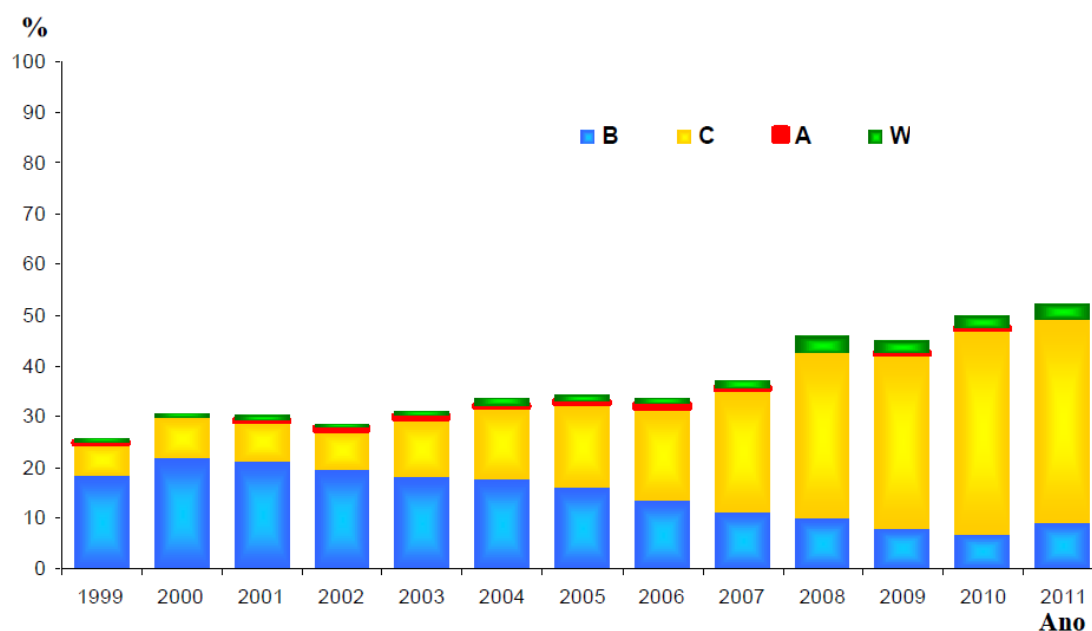
Cerca de 3.500 casos de DM são notificados anualmente no país, com uma média de incidência de 2 casos/100.000 habitantes e letalidade de 20% (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a), sendo a maior incidência da doença nos menores de um ano de idade (Figura 2).



Fonte: Sinan / SVS / MS

Figura 2 - Distribuição do número de casos e coeficiente de incidência de doença meningocócica por faixa etária no Brasil, 2007 a 2011

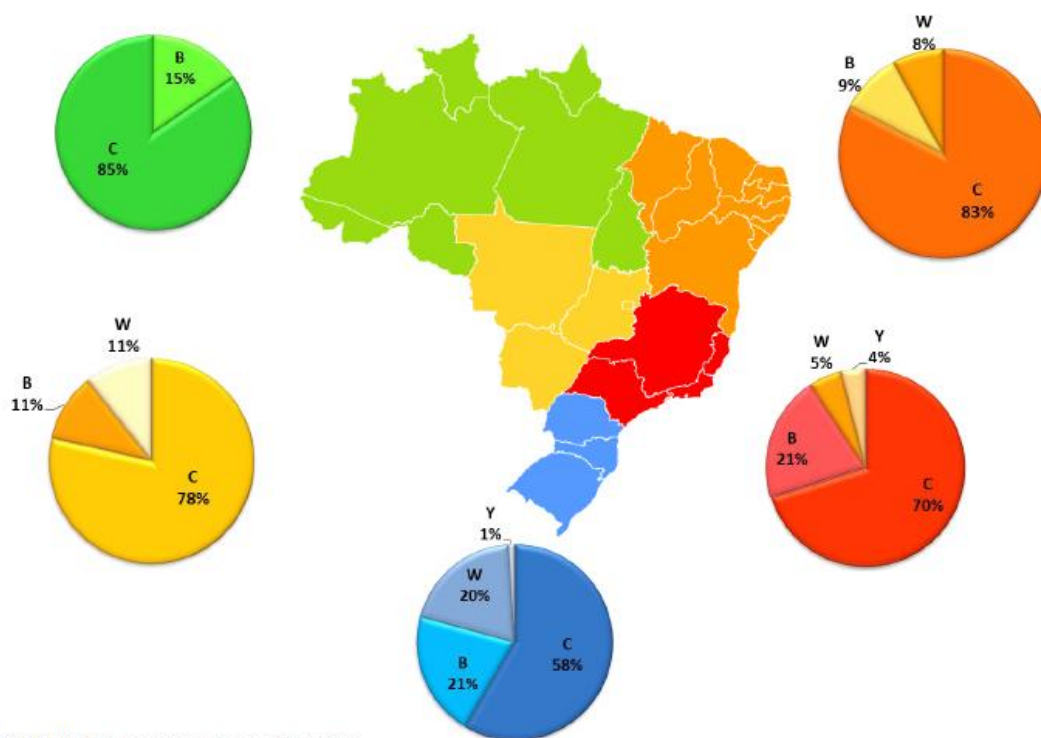
Após um período de 18 anos (1987-2005) de predomínio de MenB, em 2006 houve uma mudança na epidemiologia da DM, sendo observado declínio de MenB e aumento de MenC em várias regiões do país (DE LEMOS et al., 2007; SÁFADI; CINTRA, 2010). A Figura 3 mostra os percentuais de identificação de grupos capsulares de meningococo de 1999 a 2011, segundo dados do Ministério da Saúde.



Fonte: Sinan / SVS / MS

Figura 3 - Percentual de identificação de grupos capsulares A, B C e W de *Neisseria meningitidis* no Brasil, 1999 a 2011

A Figura 4 apresenta a distribuição, por região do país, dos grupos capsulares identificados de DM invasiva em 2014. Observa-se predominância de MenC em todas as regiões do país. As regiões com maior identificação de outros grupos capsulares foram a região Sudeste com 21% de MenB e a região Sul, com identificação de 21% de MenB e 20% de MenW (MORAIS, 2015).



Fonte: SINAN/SVS/MS; *Dados atualizados em: 28/05/2015

Figura 4 - Distribuição de grupos capsulares de *Neisseria meningitidis* por região do país, Brasil, 2014 (MORAIS, 2015)

Ao contrário do que tem sido constatado em outros países, nos quais se observa predomínio de ST-11 e ST-8 (WHALEN et al., 1995; CAUGANT, 1998), os surtos descritos no Brasil desde os anos 2000 tem sido causados pelo complexo ST-103 do MenC (DE LEMOS et al., 2007; ISER et al., 2011; GORLA et al., 2012; LIPHAUS et al., 2013).

Em 2008, foi identificado surto de DM por MenC ST-103 em Rio Verde/Goiás em trabalhadores de 20 a 30 anos de idade de indústria alimentícia, acometendo 12 pessoas entre funcionários e contactantes (ISER et al., 2011).

Em 2009, outro surto de MenC ST-103 relatado em Porto Seguro/Bahia identificou nove casos, seis (67%) deles fatais e relacionados a festa litorânea com aproximadamente 1.000 jovens, havendo relatos de consumo de bebidas alcoólicas, cigarro e drogas ilícitas (GORLA et al., 2012).

Em 2010, observou-se surto de doença pelo mesmo complexo ST-103 acometendo 18 pessoas com idade de um a 43 anos, funcionários de uma refinaria no interior de São Paulo e contactantes íntimos que residiam em comunidade adjacente, com taxa de letalidade de 33% (LIPHAUS et al., 2013).

1.3 Portador de Meningococo

O estado de portador assintomático de meningococo pode ser crônico, intermitente ou transitório (KUZEMENSKÁ; BURIAN; HAUSENBLASOVÁ, 1978; BROOME, 1986). Essa duração pode depender das propriedades de colonização da cepa, pois nem todas as cepas tem a mesma propensão a estabelecer uma relação comensal com o hospedeiro a longo prazo (CAUGANT; TZANAKAKI; KRIZ, 2007). Alguns estudos sugerem que 90% dos portadores podem manter o mesmo clone pelo menos por cinco a seis meses.

As taxas de colonização aumentam em determinadas situações, entre elas a adolescência, especialmente entre escolares e militares (PIZZA; RAPPUOLI, 2015), pois convivem em aglomerados de pessoas, bem como tabagismo ativo e passivo, beijo íntimo e o hábito de frequentar bares e danceterias (MACLENNAN et al., 2006; NUNES et al., 2015).

Uma metanálise com 80 estudos de carreadores de meningococo mostrou que a frequência de portador por idade não obedece uma tendência linear, aumentando de 7,7% aos 10 anos com pico de 23,7% aos 19 anos, reduzindo-se em adultos mais velhos (CHRISTENSEN et al., 2010).

No Reino Unido, estudo realizado em 2011 (após a introdução da MenC-V) mostrou que a prevalência de carreadores de meningococo em adultos 19 a 25 anos variou de 4,1% a 24,5% (JEPPESEN et al., 2015).

No cinturão africano de meningite, a prevalência de portador de meningococo em crianças de cinco a 15 anos no período anterior à introdução da vacina meningocócica A conjugada foi de 6,9% (BASTA et al., 2013). Dois anos após a introdução da vacina, amplo estudo em vários países africanos (Chad, Etiópia, Gana, Mali, Nigéria e Senegal) com 18 inquéritos envolvendo 46.034 *swabs* nasofaríngeos coletados, a prevalência de carreadores de meningococo na população geral foi de 3,6% (DIALLO et al., 2016).

No Brasil, cinco estudos avaliaram a frequência de portador de meningococo na orofaringe. Em dezembro de 2010, um mês após a introdução da MenC-V no PNI, um estudo investigou a prevalência de carreadores de meningococo após dois surtos de DM, um em refinaria de Cosmópolis/São Paulo e outro em refinaria de São José dos Campos/São Paulo em trabalhadores com idade de 19 a 29 anos; em 483 amostras de orofaringe, detectaram-se 104 (21,5%) isolados de meningococo, sendo que a prevalência

de MenC foi de 5,6% (27/483), 1,8% (9) MenB, 1,6% (8) meningococo grupo capsular E (MenE), 1,4% (7) meningococo grupo capsular Y (MenY) e 1% (5) MenW; 11 tipos de STs foram encontrados, sendo ST-103 (n=7) e ST-11 (n=5) os complexos mais prevalentes (SÁFADI et al., 2014).

De janeiro a dezembro de 2011, foi estudada a prevalência de carreadores de meningococo em orofaringe de 200 indivíduos de um hospital universitário do Rio Grande do Sul, sendo 100 estudantes e 100 funcionários, ambos os grupos com idade de 20 a 60 anos; 9% (18) dos indivíduos eram carreadores assintomáticos, sendo 1,5% (3/200) MenB, 0,5% (1/200) MenE e 7% (14/200) eram não grupáveis (GIOIA et al., 2015).

De outubro de 2011 e maio de 2012, avaliação da prevalência de carreadores de meningococo em Embu das Artes/São Paulo em indivíduos com idade de um a 24 anos mostrou que, de 967 swabs de orofaringe testados, 87 (9%) foram positivos para meningococo, com maior prevalência em indivíduos de 15 a 19 anos (16; 12,6%) e 10 a 14 anos (20; 12,5%). Do total de swabs testados, 5,5% (53) foram classificados como não grupados, 1,6% (16) eram MenC e 1,1% (11) eram MenB (WECKX et al., 2015).

Em 2012, pesquisa realizada na cidade de Campinas/São Paulo avaliou o estado de portador em 1.208 adolescentes de 11 a 19 anos. A prevalência geral foi de 9,9% (120/1.208), sendo a prevalência de portadores com isolados classificados como não grupados 6,4% (73), MenC 1,3% (16), MenB 0,9% (12) e 1,4% de outros grupos capsulares (9 grupo E, 6 grupo Y, 3 grupo W e 1 grupo Z), sem diferença entre as faixas etárias. Nesse estudo, foram identificados 14 complexos clonais entre os 102 carreadores, sendo os mais prevalentes: ST-53 (n=15), ST-1136 (n=12), ST-198 (n=7), ST-103 (n=6) e ST-41/44 (n=6). Esse trabalho também mostrou que os complexos clonais denominados hiperinvasivos associados à DM no Brasil foram ST-41/44, ST-32, ST-11, ST-174, ST-175 e ST-103 (MORAES et al., 2015).

Estudo conduzido em 2014 na cidade de Salvador/Bahia com 1.200 estudantes de 11 a 19 anos mostrou prevalência de 5,1% (61) de meningococo na orofaringe, sem diferença entre as faixas etárias. A maior prevalência foi de carreadores de isolados não grupáveis 2,9% (35), seguido de 0,6% (8) de MenB, 0,5% (6) de MenE, 0,41% (5) de MenY e 0,16% (2) para os demais grupos capsulares (NUNES et al., 2015).

1.4 Epidemiologia Molecular em Portador de Meningococo e Doença Invasiva

Poucos complexos clonais de meningococo são hiperinvasivos, entretanto são responsáveis pela maioria dos casos de DM no mundo (CAUGANT, 2008). As cepas de meningococo isoladas de áreas nas quais a doença é endêmica, ou quando ocorre em surtos, geralmente pertencem aos complexos ST-11 ou ST-8; o complexo ST-11 tem ocorrido, predominantemente, em adolescentes e adultos jovens norte-americanos e europeus desde 1990, requerendo intervenções em massa dos serviços de saúde pública dessas localidades (WHALEN et al., 1995; CAUGANT, 1998).

O complexo ST-11 é caracterizado por ser de linhagem hiperinvasiva e está associado a doença grave que, frequentemente, exige suporte de terapia intensiva, sendo relacionado a altas taxas de letalidade quando comparada a outros complexos clonais (LADHANI et al., 2012). Contudo, esse complexo clonal é pouco frequente em carreadores, apesar de ter alta incidência na DM (YAZDANKHAH et al., 2004; CLAUS et al., 2005; MAIDEN et al., 2008).

Outro complexo, o ST-23, parece ser um ótimo colonizador, podendo também ser facilmente transmitido entre indivíduos (CAUGANT; TZANAKAKI; KRIZ, 2007).

1.5 Vacinas para Prevenção do Meningococo

Gotschlich, Goldschneider e Artenstein foram os primeiros a extrair polissacarídeos meningocócicos e a demonstrar sua imunogenicidade (GOTSCHLICH; GOLDSCHNEIDER; ARTENSTEIN, 1969), culminando na produção da primeira vacina efetiva contra meningococo em 1972. Contudo, a vacina polissacarídica tetravalente foi licenciada para uso nos EUA somente em 1981 (COHN et al., 2013).

Apesar de segura e efetiva, as vacinas polissacarídicas não conjugadas não recrutam células *T-helper* e induzem somente o surgimento de anticorpos IgM, tendo limitações que incluem curta duração da proteção e ausência de proteção em crianças menores de dois anos de idade (GOLDBLATT, 1998; ADA, 2001). Também foi observada ausência de resposta da vacina polissacarídica em carreadores de MenC (SÁFADI et al., 2014).

No anos 90, a MenC-V foi desenvolvida com a finalidade de ser efetiva em crianças, bem como fornecer proteção a longo prazo (PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2015a). Isso porque a conjugação de polissacarídeos a proteínas carreadoras (toxina diftérica mutante atóxica, CRM197, ou o toxóide tetânico, TT) resulta em vacinas que recrutam células T-*helper* e induzem memória imunológica (SÁFADI; BARROS, 2006; LEWIS; RAM, 2014).

Há evidências de que as vacinas conjugadas com TT são mais imunogênicas do que as vacinas conjugadas com CRM197 e tem uma melhor resposta da imunização inicial, independentemente do tipo de vacina usada no reforço (RICHMOND et al., 2001; DÍEZ-DOMINGO et al., 2010), o que pode estar relacionado à capacidade de gerar resposta de células B de memória (KHATAMI et al., 2014). Também já foi evidenciado que entre 14 e 18 meses de idade ocorre uma queda logarítmica dos títulos de anticorpos protetores, evidenciando que a resposta imunológica de memória não é suficientemente satisfatória para prevenir DM invasiva com o passar do tempo, reforçando a importância de se realizar o reforço no início do segundo ano de vida da criança (DÍEZ-DOMINGO et al., 2010).

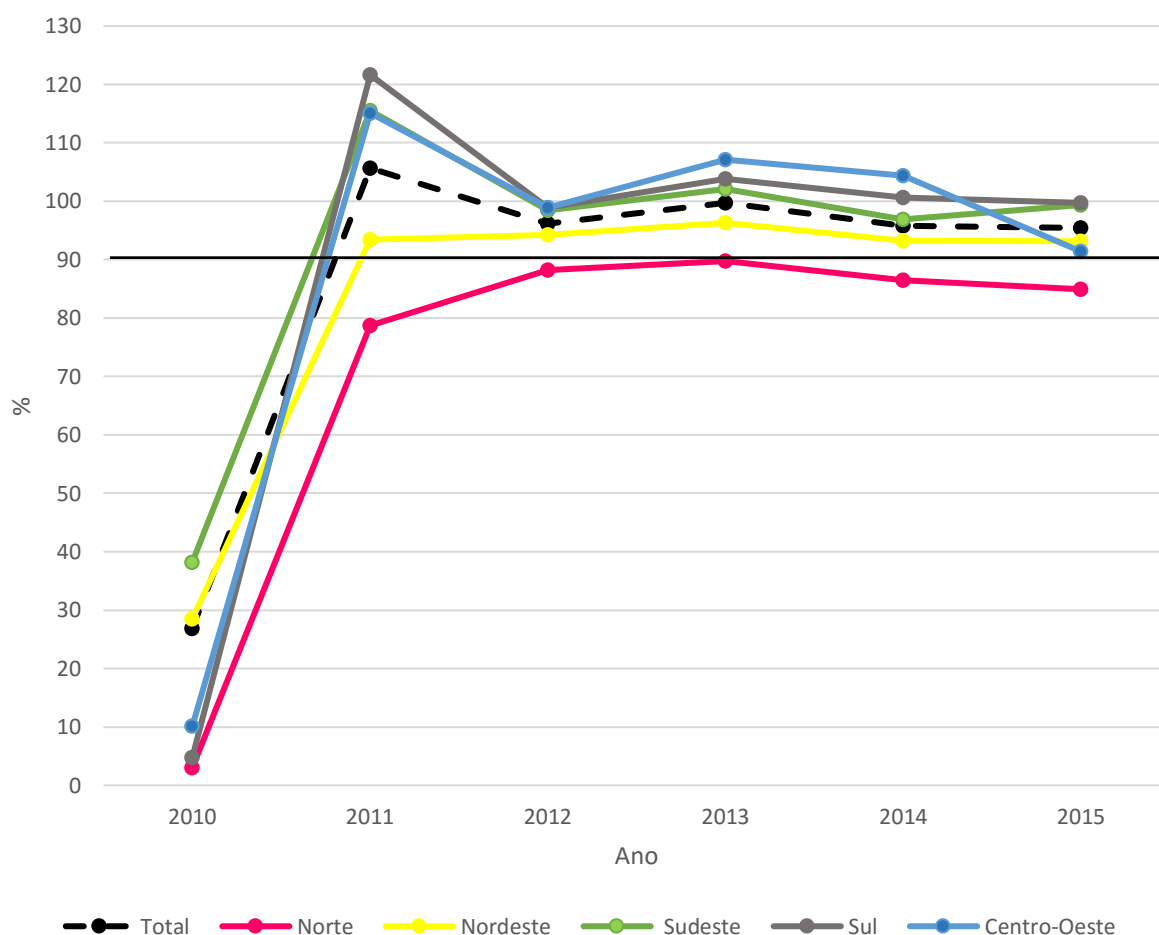
Atualmente, várias vacinas meningocócicas polissacarídicas, conjugadas e multicomponente proteico se encontram disponíveis, conforme Tabela 1. Na África Subsaariana, a vacina monovalente conjugada para grupo A tem sido amplamente utilizada no cinturão da meningite.

Tabela 1 - Vacinas meningocócicas disponíveis atualmente

Tipo da Vacina	Nome Comercial
Vacina meningocócica C conjugada	NeisVac-C® (MenC-TT, Baxter Vaccines), Menjugate Kit® (MenC-CRM197, Novartis/GSK), Meningitec® (MenC-CRM197, Pfizer)
Vacina meningocócica A conjugada	MenAfrivac® (Serum Institute of India),
Vacina conjugada <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b/meningococo capsular grupo capsular C	Menitorix® (GlaxoSmithKline), MenHibrix (Hib-MenCY-TT, GlaxoSmithKline)
Vacina quadrivalente MenACWY conjugada	Menveo® (MenACWY-CRM, Novartis), Nimenrix® (Pfizer), Menactra® (MenACWY-D, Sanofi Pasteur)
Vacina polissacarídica MenACWY	ACWY Vax® (GlaxoSmithKline), Menomune® (Sanofi Pasteur)
Vacina recombinante contra meningococo B	Bexsero® (Novartis), Trumenbam® (Pfizer)

Modificado de (PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2015a). Atualizado em 07/03/2016.

O Brasil foi o primeiro país da América Latina a introduzir a MenC-V (conjugada – CRM197) no PNI (BRASIL, 2010) em 2010. Altas coberturas da vacinação foram alcançadas a partir de 2011 em crianças menores de um ano de idade, mantendo-se elevadas conforme mostrado na Figura 5. As coberturas de 100% a 120% significam que pode ter ocorrido invasão de população devido a migração ou movimentação de pessoas entre municípios não detectada pelo sistema de informação nas salas de vacina, pois o registro não é feito conforme residência do vacinado (TEIXEIRA; ROCHA, 2010).



Fonte: <http://pni.datasus.gov.br> Atualizado em: 07/03/2016

Figura 5 - Cobertura da vacina contra meningococo C em crianças menores de um ano segundo região, Brasil, 2010 a 2015

A Tabela 2 resume que os surtos ocorridos no estado de São Paulo de 2010 a 2014 ocorreram, em sua maioria, em adolescentes e adultos jovens, e motivaram vacinação de bloqueio com MenC-V e/ou polissacarídica A/C.

Nesse contexto, a Tabela 3 informa o número e o percentual de crianças, adolescentes e adultos fora da cobertura do Programa Nacional de Imunizações (PNI) que foram vacinados contra MenC no estado de São Paulo nesse mesmo período. Nota-se o grande emprego numérico de MenC-V em relação à vacina polissacarídica nas vacinações de bloqueio. Apesar dos vários surtos em 2010, menos de 5% da população de crianças de dois a quatro anos de idade e 0,4% dos adolescentes receberam a MenC-V.

Tabela 2 – Surtos de doença meningocócica pelo grupo capsular C ocorridos no estado de São Paulo de 2010 a 2014

Município	Período do surto	Nº de casos	Idade dos casos	Campanha de vacinação	Tipo de vacina
Cosmópolis	Março-junho 2010	12	8 m-16 anos	Junho 2010	MenC-V e polissacarídica A/C
Paulínia	Março-abril 2010	6	21-43 anos	Abril 2010	Polissacarídica A/C
São José dos Campos	2010	15	Sem informação	Sem informação	MenC-V
Campinas	2011	3	3-27 anos	Novembro 2011	Polissacarídica A/C
Ubatuba	Julho 2011	5	12-17 anos	Julho 2011	Polissacarídica A/C
Cidade Ademar	Maio-agosto 2012	7	6-38 anos	Agosto 2012	MenC-V e polissacarídica A/C
Presidente Prudente	Dezembro 2013	5	Adultos jovens	Janeiro 2014	MenC-V
Ibiúna	2014	3	Adolescentes e adultos jovens	Dezembro 2014	MenC-V
Itapevi	Agosto 2014	16	<30 anos	Agosto 2014	MenC-V

FONTE: noticiários de jornais, relatórios dos serviços de vigilância epidemiológica do estado de São Paulo
MenC-V: vacina meningocócica conjugada contra meningococo C

Tabela 3 – Número e percentual de crianças, adolescentes e adultos fora da população alvo do Programa Nacional de Imunizações (PNI) que receberam vacina contra meningococo C no estado de São Paulo, 2010 a 2014

Faixa etária (anos)	Ano																			
	2010				2011				2012				2013				2014			
	Polissacarídica		Conjugada		Polissacarídica		Conjugada		Polissacarídica		Conjugada		Polissacarídica		Conjugada		Polissacarídica		Conjugada	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2-4	2.197	0,4	22.245	4,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5-8†	2.029	0,4	10.283	1,8	242	0,0	6.858	1,3	1.968	0,4	7.295	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-
9-12	1.876	0,3	4.716	0,7	261	0,0	4.452	0,8	2.513	0,4	3.742	0,7	290	0,0	3.798	0,6	1.146	0,2	21.670	3,3
13-19	2.673	0,4	7.080	1,1	582	0,1	5.511	0,8	3.794	0,6	3.137	0,5	280	0,0	2.918	0,5	711	0,1	32.027	5,0
20-59	17.442	2,9	5.200	0,9	1.079	0,2	10.674	1,6	4.031	0,6	7.103	1,1	381	0,1	5.380	0,8	904	0,1	44.381	6,8
≥ 60	208	0,2	685	0,6	30	0,0	1.204	0,2	21	0,0	818	0,1	36	0,0	696	0,5	124	0,1	852	0,7
Total	26.425	0,8	50.209	1,6	2.608	0,1	28.699	1,1	12.327	0,4	22.095	0,7	987	0,0	12.792	0,6	2.885	0,1	98.930	4,8

- coorte de crianças vacinadas

As estimativas populacionais anuais foram calculadas por interpolação exponencial usando os censos da população do estado de São Paulo de 2000 e 2010 (IBGE, 2011). Os dados de vacinação tiveram como fonte o site PNI-DATASUS

†Crianças com cinco anos de idade receberam uma dose de vacina meningocócica conjugada contra o sorogrupo C (MenC-V); um terço das crianças com seis anos receberam uma dose e crianças de sete, oito e nove anos não receberam MenC-V.

Atualizado em 20/07/2016.

No início de 2013, a vacina recombinante contra meningococo B foi licenciada na Europa e introduzida no calendário do Reino Unido em setembro de 2015 em duas doses (dois e quatro meses) com reforço aos 12 meses (PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2015a). Essa vacina foi desenvolvida por meio de tecnologia de DNA recombinante de três proteínas (antígeno de ligação de *Neisseria* com heparina, adesina A de *Neisseria* e proteína de ligação com o fator H) e vesículas de membrana externa (FOLARANMI et al., 2015), mostrando-se imunogênica em adolescentes (SANTOLAYA et al., 2012) e em menores de um ano (FINDLOW et al., 2010).

Nos EUA, a vacina recombinante contra o MenB foi licenciada em 2015 para uso em indivíduos com idade de 16 a 23 anos com risco aumentado para DM, tais como deficiência de complemento, asplenia funcional ou anatômica, microbiologistas frequentemente expostos a meningococo e indivíduos expostos durante surto de DM por MenB (MACNEIL et al., 2015).

A Academia Americana de Imunizações recomenda a administração de MenACWY-V (vacina meningocócica conjugada contra os grupos capsulares A, C, W e Y) para todos os adolescentes com idade de 11 a 18 anos, com dose única administrada de 11 a 12 anos e reforço aos 16 anos (MACNEIL et al., 2015).

A Figura 6 representa os países que incluíram a vacina meningocócica na imunização de rotina, com os grupos capsulares alvo dos programas de vacinação.

No Brasil, para crianças a partir dos dois meses de idade, adolescentes e adultos, estão licenciadas duas vacinas: MenC-V e MenACWY-CRM197, enquanto que a vacina MenACWY-TT está licenciada a partir de um ano de idade, adolescentes e adultos (SBIM, 2016).

Atualmente, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda imunização com MenC-V aos três e aos cinco meses de idade, com reforço aos 15 meses de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Todavia, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM, 2016) recomenda administração de três doses de MenACWY-CRM197 (aos três, cinco e sete meses de idade), reforço entre 12 e 15 meses e aos cinco anos, além de três doses da vacina recombinante meningocócica B (aos três, cinco e aos sete meses de vida).

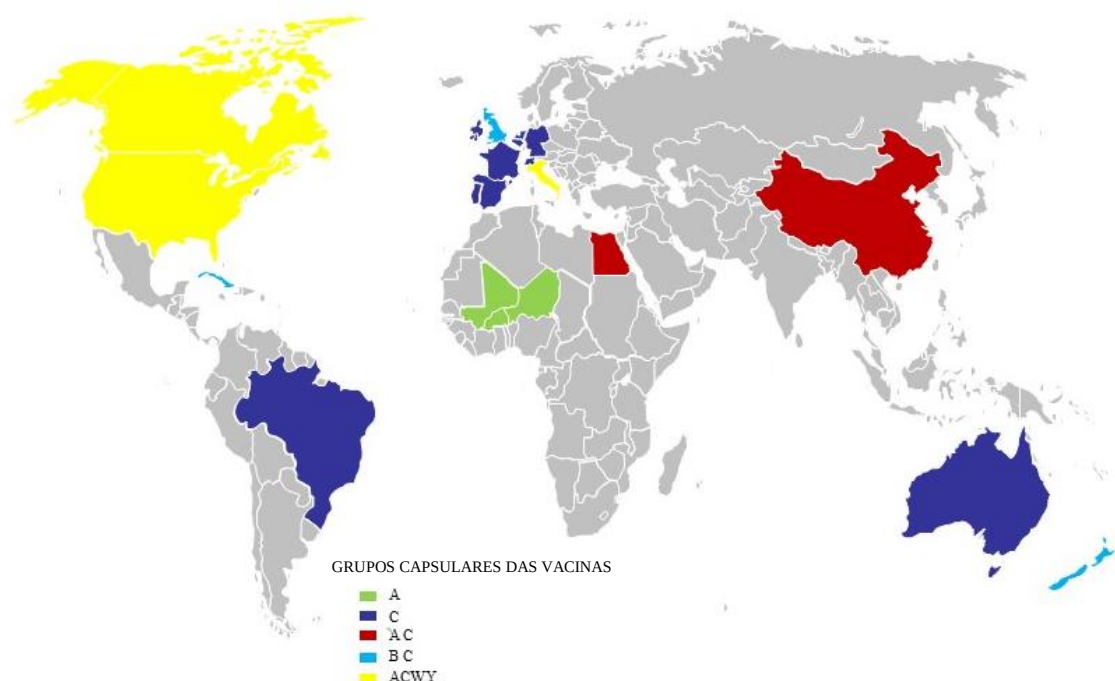


Figura 6 - Países que incluíram a vacina meningocócica na imunização de rotina até a data de 17 de julho de 2016 (adaptado do Anexo 1 e ALI et al., 2014; PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2015a)

1.5.1 Medidas de efeito de uma vacina

Os ensaios clínicos são estudos experimentais, conduzidos na fase pré-licenciamento de uma vacina, para avaliar sua segurança e sua eficácia. A eficácia de uma vacina avalia a proteção para um determinado agravo sob condições ideais, comparando-se a porcentagem de redução da doença entre um grupo vacinado e um não vacinado (SAADATIAN-ELAHI et al., 2016).

Diferentemente da eficácia, a efetividade de uma vacina avalia a proteção após sua introdução na rotina de programas de imunização. Geralmente, a efetividade de uma vacina tende a ser menor do que sua eficácia, pois, em um ensaio clínico, as vacinas costumam ser aplicadas em indivíduos saudáveis que tendem a produzir melhor resposta imunológica. E ainda, falhas no armazenamento de vacinas, no preparo e na administração, as quais interferem na resposta imune, tendem a ocorrer mais frequentemente em situações de rotina (OSMAN et al., 2000). Todavia, a depender do tipo de vacina, é possível que a efetividade seja maior do que a eficácia, tendo em vista a

existência do efeito rebanho descrito para vacinas conjugadas, especialmente para as vacinas meningocócicas (BETTINGER et al., 2012; SADARANGANI et al., 2014).

A eficácia e a efetividade de uma vacina podem ser aferidas pelas seguintes fórmulas (1) (2) (HANQUET et al., 2013):

$$\textbf{Eficácia da vacina} = \frac{(R_{\text{não-vacinados}}) - (R_{\text{vacinados}})}{(R_{\text{não-vacinados}})} \quad (1)$$

R = risco ou taxa

$$\textbf{Efetividade da vacina} = 1 - OR \quad (2)$$

OR = odds ratio

Para avaliação de programas de vacinação, a efetividade tem melhor aplicabilidade, sendo necessário o conhecimento da idade de acometimento da doença e da situação vacinal do indivíduo (OSMAN et al., 2000).

Um dos delineamentos mais utilizados para avaliar a efetividade de uma vacina é o estudo caso-controle. Nesse tipo de estudo, compara-se a proporção de casos de uma determinada doença em indivíduos vacinados e não vacinados (HANQUET et al., 2013)

Para definir estratégias de imunização custo-efetivas, os tomadores de decisão de políticas públicas precisam introduzir novas vacinas e tecnologias para avaliação dos programas de imunização, promover intervenções críticas durante imunização de contatos de agravos transmissíveis, bem como intervenções de máxima efetividade e impacto em um programa de imunização (WHO, 2007). É fundamental, pois, estudos com dados de alta qualidade para gerar evidências sólidas que possam embasar tais decisões.

Um outro conceito em vacinologia diz respeito ao impacto de um programa de vacinação. Nesse sentido, define-se impacto de um programa de vacinação como a redução da taxa de incidência da doença no período posterior à introdução da vacina, comparando-se com o período pré-vacinação (HANQUET et al., 2011a, 2011b), conforme a fórmula (3) (HANQUET et al., 2013):

$$\textbf{Impacto da vacinação} = \frac{(IR_{\text{pré-vacina}}) - (IR_{\text{pós-vacina}})}{(IR_{\text{pré-vacina}})} = 1 - IRR \quad (3)$$

IR: taxa de incidência, IRR: razão da taxa de incidência

1.5.1.1 Tecnologias para avaliação do impacto de uma vacinação

Enquanto nos ensaios clínicos os participantes do estudo são geralmente alocados aleatoriamente aos grupos de tratamento/intervenção e o não tratamento, nos estudos de impacto também denominados *quasi*-experimentais, a intervenção não é realizada de forma aleatória (WHOLEY; HATRY; NEWCOMER, 2010). Nesse tipo de delineamento, a intervenção é uma ação administrativa, como a introdução de uma vacina no PNI.

As análises antes-e-depois e a análise de série temporal interrompida são exemplos de delineamento *quasi*-experimentais empregadas com a finalidade de se estimar o efeito de uma intervenção, comparando-se períodos de tempo (WHOLEY; HATRY; NEWCOMER, 2010).

i. Análise antes-e-depois

O modelo antes-e-depois é caracterizado por ser um estudo ecológico, não-experimental, que fornece evidências preliminares do impacto de uma intervenção no curto prazo de tempo após sua introdução; no entanto, essa metodologia está sujeita a limitações quanto à sua validade interna (ROBSON et al., 2001). A validade interna de uma pesquisa é determinada pela qualidade do planejamento e de sua execução, o que inclui adequadas coleta e análise dos dados, viabilizando a acurácia dos resultados para aquela amostra de pacientes (COUTINHO, 1998).

O desenho antes-e-depois é muito utilizado por ser de fácil execução e entendimento por parte dos leitores, podendo os achados da pesquisa serem divulgados, por exemplo, em meios de comunicação em massa, pois a informação parece ter credibilidade diante do público (WHOLEY; HATRY; NEWCOMER, 2010). Porém, a maioria das comparações antes-e-depois são suscetíveis a uma série de vieses de diferentes níveis.

Esse modelo também é menos indicado para avaliar intervenções de longo prazo, pois no decorrer de um período mais longo, podem surgir circunstâncias que eventualmente mascaram o efeito de uma intervenção (ROBSON et al., 2001). Mudanças na transmissão da doença também podem afetar os estudos que avaliam o impacto da

vacinação, como as variações cíclicas da doença ou tendência secular, bem como mudanças nas características da população, quais sejam idade, imigração e aumento da prevalência de comorbidades (HANQUET et al., 2013).

Resumidamente, destacam-se pelo menos quatro vieses que podem comprometer a validade interna de uma análise antes-e-depois (WHOLEY; HATRY; NEWCOMER, 2010):

1. história: esse tipo de viés surge quando um evento, além da intervenção, ocorre entre o pré-teste e o pós-teste, reduzindo ou elevando os valores pós-teste. Na medida em que um acontecimento histórico está presente, um viés é introduzido na estimativa do efeito da intervenção. Por exemplo, a introdução da PCR convencional e em tempo real para o diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas pelo IAL em 2007, aumentou a positividade das amostras para meningococo em relação à contraímunoeletroforese (SALGADO et al., 2013);

2. sazonalidade: a doença pode variar naturalmente com as estações do ano. As mudanças das estações durante uma intervenção podem produzir modificações no resultado mesmo na ausência da intervenção;

3. testes: esse é um viés de validade interna que surge quando o pré-teste, por si só, causa mudança na variável de desfecho.

4. instrumentação: ocorre quando a maneira de se aferir o evento muda entre o pré e o pós-teste.

Assim, na maioria das vezes, um ou mais fatores podem comprometer a validade interna, introduzindo vieses que levam à interpretação distorcida do impacto de uma intervenção (WHOLEY; HATRY; NEWCOMER, 2010).

ii. Série temporal

Segundo Antunes e Cardoso (2015), as “séries temporais são uma forma de organizar no tempo as informações quantitativas”, cuja análise “contempla essa preocupação em derivar conhecimentos sobre a movimentação recente das medidas de interesse em saúde, prever resultados e reconhecer fatores que interferem sobre eles”.

Medidas da incidência da doença prevenida pela vacinação (DPV) podem fornecer informações sobre o impacto econômico de uma vacina, que pode ser definida pela equação (4) (SAADATIAN-ELAHY et al., 2016):

Incidência da doença prevenida pela vacinação =

$$\text{incidência da doença na população não vacinada} \times \text{efetividade da vacina} \quad (4)$$

Essa é, portanto, uma medida que combina a carga da doença e a medida da eficácia ou efetividade de uma vacina (FEIKIN; SCOTT; GESSNER, 2014). O cálculo da DPV pode superar as limitações relacionadas à baixa sensibilidade de testes diagnósticos de determinada doença, permitindo a medição da carga total de patologias evitadas por vacinas, independentemente se a doença tem diagnóstico etiológico confirmado ou suspeito, sendo, pois, utilizado para avaliar o impacto de uma vacina em uma síndrome clínica; em contrapartida, a eficácia de uma vacina é aferida para confirmar se a vacina funciona, sendo fundamental que o diagnóstico etiológico seja documentado (SAADATIAN-ELAHY et al., 2016).

Assim, também define-se série temporal como um conjunto de observações realizadas sequencialmente e no mesmo intervalo de tempo entre elas (AVENT, 1999; LATORRE; CARDOSO, 2001), sendo empregada quando se pretende analisar o comportamento de algum fenômeno ao longo do tempo (LATORRE; CARDOSO, 2001).

As séries temporais de previsão assumem que uma série de tempo é uma combinação de um padrão (oscilações de subida e de queda que sempre ocorrem em um determinado período e/ou de forma suave e repetitiva, por exemplo) e algum erro aleatório na ocorrência de um evento (eventos políticos e oscilações climáticas imprevisíveis, por exemplo). Seu emprego objetiva a diferenciação entre padrão e erro, ao compreender a tendência do padrão do evento, isto é, seu comportamento de aumento ou redução a longo prazo e mudanças causadas por fatores sazonais (KALEKAR, 2004).

Em outras palavras, a maioria dos métodos de previsão se baseia na ideia de que as observações passadas contêm informações sobre o padrão de comportamento da série temporal; vários modelos de previsão tentam tratar ambas as causas de flutuações, cíclica e sazonal, em séries de tempo e as suavizações (média móvel e amortecimento exponencial), assumindo que os valores extremos da série representam a aleatoriedade e, por meio da suavização desses extremos, pode-se identificar o padrão básico (MORETTIN; TOLOI, 2006).

No contexto de uma série temporal, várias metodologias podem ser utilizadas.

Uma delas diz respeito à série temporal interrompida, que é empregada para avaliar se determinada intervenção, por exemplo um programa de controle, alterou o padrão na série de dados de incidência do evento estudado de forma abrupta ou gradual na sua manifestação e permanente ou temporária na sua duração (AVENT, 1999), conforme exemplificado na Figura 7. Por exemplo, modificações do padrão alimentar (intervenção gradual) podem estar associadas à queda das taxas de mortalidade por câncer de estômago (manifestação permanente) (HALLAL; GOTLIEB; LATORRE, 2001); inauguração de pronto-socorro regional (intervenção abrupta) reduziu repentinamente a taxa de ocupação de leitos de um hospital universitário (manifestação permanente) (SOUZA et al., 2000); proibição das importações europeias de carne de São Paulo e Minas Gerais por eventos sanitários em 1995 (intervenção abrupta) desencadeou queda súbita dos preços dos cortes especiais de carne durante três meses (manifestação temporária) (MIRANDA, 2001); menor mortalidade geral pode ocorrer no verão por pneumonia e influenza, destacando sazonalidade do desfecho (intervenção gradual e temporária) nas regiões Sul e Nordeste do Brasil (OLIVEIRA et al., 2013; ANTUNES; CARDOSO, 2015).

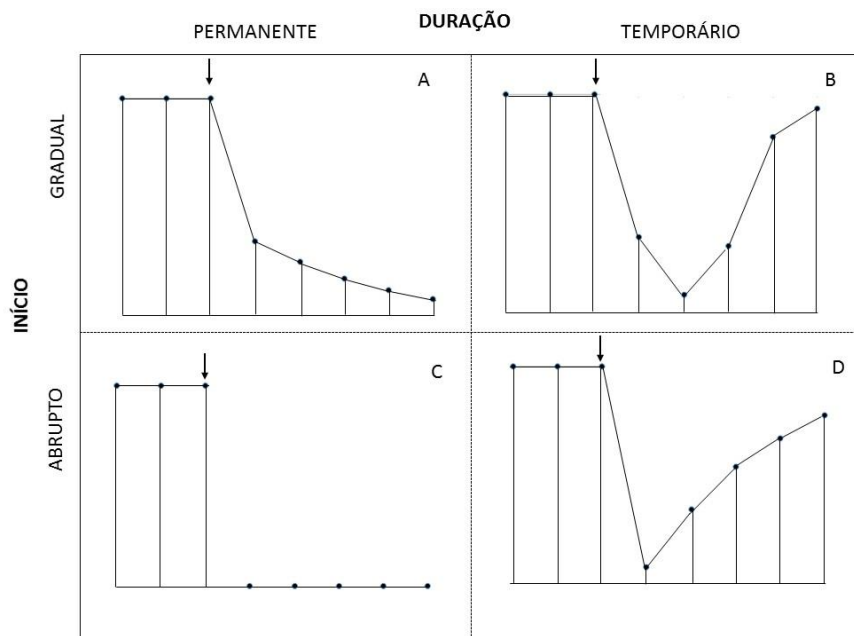


Figura 7 - Tipos de intervenção de um evento na série temporal (modificado de (AVENT, 1999). A. Início gradual e duração permanente; B. Início gradual e duração temporária; C. Início abrupto e duração permanente; D. Início abrupto e duração temporária. A seta na vertical indica o início da intervenção

Assim, para que o evento seja adequadamente analisado, interrompe-se a série

temporal por um determinado período (meses ou um ano), de acordo com o tipo de intervenção. Na avaliação de vacinas, por exemplo, interrompe-se a série pelo período necessário para que a cobertura vacinal se estabeleça em níveis satisfatórios ou pelo tempo necessário para que a faixa etária vacinada complete pelo menos um ciclo de vacinação, incluindo o reforço. O impacto de uma intervenção pode, portanto, ser observado no curto prazo (logo após sua introdução), a médio ou a longo prazo.

São exemplos de séries temporais interrompidas: impacto da vacinação contra influenza em idosos (MANN et al., 2013), impacto da vacinação pneumocócica em crianças (AFONSO et al., 2013), impacto da vacinação pneumocócica em idosos (STEENS; VESTRHEIM; DE BLASIO, 2015), impacto da vacina rotavírus em admissões em pronto-socorro (DE OLIVEIRA et al., 2013; DAVEY et al., 2015).

A série temporal interrompida pode minimizar problemas relacionados à validade interna, tendendo a gerar resultados mais sólidos do que os estudos com desenho antes-e-depois. Pela mesma razão, a série temporal permite que múltiplas observações pós-introdução de uma vacina possam ser feitas, possibilitando que o pesquisador analise quando ocorre redução da incidência da doença ao longo do tempo, bem como avalie se o efeito é linear ou não linear (WHOLEY; HATRY; NEWCOMER, 2010).

Por outro lado, uma desvantagem elementar dessa técnica é o fato de ela requerer várias observações ao longo do tempo, o que frequentemente onera os recursos financeiros de uma pesquisa (WHOLEY; HATRY; NEWCOMER, 2010). Além disso, exige análise estatística mais complexa.

a. Modelo de suavização exponencial de Holt-Winters

A suavização de Holt-Winters é uma técnica de alisamento que considera as flutuações mensais de um evento, um padrão sazonal relativamente consistente ao longo do tempo, bem como uma tendência a longo prazo nos dados do evento (KALEKAR, 2004). O alisamento é necessário para reduzir a variação aleatória quando há grandes oscilações dos pontos da série (LATORRE; CARDOSO, 2001).

No modelo de Holt-Winters, há dois métodos para análise dos dados, a partir da definição do tipo de sazonalidade, quais sejam, modelo sazonal multiplicativo e modelo sazonal aditivo. O modelo sazonal multiplicativo é adequado para uma série de tempo em

que a amplitude do padrão sazonal é proporcional ao nível médio da série, ao passo que, no modelo aditivo, a amplitude do padrão sazonal é independente da média da série (KALEKAR, 2004). Em outras palavras, o modelo aditivo pode ser empregado quando a série apresentar oscilações sazonais aproximadamente constantes, enquanto que o modelo multiplicativo se adapta quando as oscilações sazonais são proporcionais ao nível médio da série (MEDINA et al., 2007).

São exemplos de estudos que usaram o modelo de Holt-Winters: previsão não-estacionária de diarreia, infecção respiratória aguda e malária em Mali (MEDINA et al., 2007), impacto da vacinação contra rotavírus nas hospitalizações e óbitos por diarreia em crianças menores de cinco anos de idade em países da América Latina (DE OLIVEIRA et al., 2013), avaliação do uso de antibióticos em Vancouver em comunidade com programa comunitário de uso racional de antibióticos (FUERTES et al., 2010), avaliação da incidência e letalidade de meningite bacteriana em Cuba (PÉREZ; DICKINSON; RODRÍGUEZ, 2010).

1.5.2 Estudos observacionais que avaliaram o efeito da vacina meningocócica

O Anexo 1 reúne 41 estudos que avaliaram o efeito da MenC-V nos diferentes continentes. A maioria é proveniente do Hemisfério Norte, principalmente da Europa (25; 60,9%). Cinco (12,9%) deles foram realizados no Brasil. É interessante observar que 35 (85,3%) estudos utilizaram a metodologia antes-e-depois para avaliação do impacto da vacinação. Somente um trabalho utilizou a metodologia de série temporal por regressão *joinpoint* ou ponto de inflexão, que permite selecionar os pontos que formam o segmento de tendência mais apropriado, crescente ou decrescente, ou seja, uma reta sem pontos de inflexão, e testa se a inclusão de mais *joinpoints* é estatisticamente significativa.

Onze (26,8%) estudos analisaram a efetividade da MenC-V, sendo apenas um caso-controle. Do total das cinco (12,9%) pesquisas brasileiras do Anexo 1, duas delas avaliaram a efetividade da MenC-V (KUPEK; PURICELLI; WESTRUPP, 2001; CARDOSO et al., 2015), enquanto três estudaram o impacto da vacinação utilizando a metodologia antes-e-depois (CARDOSO et al., 2012; SAFADI; BEREZIN; ARLANT, 2014; TAUIL et al., 2014).

Em relação aos estudos de efetividade, a vacina polissacarídica foi avaliada em Santa Catarina de 1995 a 1997, sendo observada efetividade de 74,3% na DM em crianças menores de seis meses a maiores de 15 anos e efetividade de 93,1% entre crianças de seis meses a 14 anos de idade (KUPEK; PURICELLI; WESTRUPP, 2001).

Estudo realizado em Salvador/Bahia com dados locais do Sinan do período de 2000 a 2011 evidenciou efetividade de 100% da MenC-V na DM entre indivíduos de 10 a 24 anos de idade, que foram alvos de campanha de vacinação realizada em adolescentes no ano da introdução da vacina no PNI (CARDOSO et al., 2012). Também em Salvador/Bahia, durante epidemia em 2010, um estudo caso-controle pareado por idade e vizinhança mostrou efetividade de 98,3% da MenC-V na redução de DM por MenC em indivíduos de 10 a 24 anos (CARDOSO et al., 2015).

No que se refere aos estudos de impacto da vacinação, estudo com base de dados nacional do Sinan utilizou a metodologia antes-e-depois para comparar as taxas de incidência anuais de DM por faixa etária nos anos de 2008 a 2012 e observou queda de 42% em menores de um ano. Entretanto, não foi observado efeito rebanho, ou seja, não houve efeito da vacinação em indivíduos não vacinados (SAFADI; BEREZIN; ARLANT, 2014).

A investigação realizada no Distrito Federal no período de 2005 a 2011 utilizou a metodologia de *linkage* (vinculação de banco de dados) de dados locais do Sinan e de laboratório de referência e comparou as taxas médias de incidência por faixa etária antes e após a vacinação. Os resultados mostraram redução de 66,5% de DM em crianças menores de dois anos, queda de 79% de DM por MenC na mesma faixa etária e redução de 85,6% dos casos em menores de quatro anos de idade (TAUIL et al., 2014).

O Brasil é o único país que não realizou dose de reforço ou *catch-up* em adolescentes. Alguns países realizaram *catch-up* em adolescentes em algum momento após a introdução da MenC-V, como a Alemanha (HELLENBRAND et al., 2013), Austrália (GUNARATNAM et al., 2013), Canadá (SADARANGANI et al., 2014), Inglaterra (MARTIN et al., 2014), Espanha (GARRIDO-ESTEPA et al., 2014) e Itália (DE WAURE et al., 2016).

O efeito rebanho foi inicialmente observado na Inglaterra, com queda de 35% dos casos de DM por MenC em indivíduos maiores de 25 anos de idade (RAMSAY et al., 2003). Também foi constatado em outros dois estudos canadenses, que observaram declínio de 46% dos casos de MenC na população não vacinada (BETTINGER et al., 2012; SADARANGANI et al., 2014), e em pesquisa holandesa, com redução da incidência em faixas etárias não-alvo (49% em crianças menores de um ano e 50% de 29 a 99 anos) (BIJLSMA et al., 2014b).

Muitos países também realizaram campanhas nacionais de vacinação em crianças, adolescentes e adultos jovens na introdução da MenC-V, como Bélgica (MATTHEUS et al., 2015), Países Baixos (BIJLSMA et al., 2014a), Espanha (LARRAURI et al., 2005; ROMERO et al., 2011; GARRIDO-ESTEPA et al., 2015), Chile (SAFADI; BEREZIN; ARLANT, 2014), Canadá (RIVEST; ALLARD, 2002; BETTINGER et al., 2009), Escócia (MOONEY et al., 2004) e Inglaterra (TROTTER et al., 2004).

Na cidade de Salvador/Bahia, também houve chamamento da população durante o início da MenC-V na rotina de imunização (CARDOSO et al., 2012, 2015), conforme indicado na Tabela 4. Deve-se salientar que durante o surto em crianças e adolescentes em Salvador, utilizou-se a vacina MenC-TT na campanha de vacinação em menores de cinco anos e de 10 a 19 anos de fevereiro a agosto de 2010 com cobertura média de 80%, mudando para vacina MenC-CRM197 a partir de agosto de 2010, na campanha da faixa etária de 20 a 24 anos de idade com cobertura de 40% da população (CARDOSO et al., 2012, 2015).

Tabela 4 - Esquemas de imunização da vacina meningocócica conjugada C utilizadas no Brasil de 2010 a 2014

Região	Esquema vacinal	Início da Vacinação	Vacina	Taxa de cobertura vacinal*, %				
				2010	2011	2012	2013	2014
Brasil	<i>Imunização de rotina</i> 3, 5 e 12 meses	novembro de 2010	MenC-CRM197 (Novartis/GSK)	26,8	100,0	96,2	99,7	95,8
Salvador	<i>Campanha de vacinação, dose única**</i>							
	< 5 anos	fevereiro de 2010	MenC-TT	92,2				
	10-14 anos	maio a agosto de 2010	(Neisvac-C®, Baxter Vaccines)	80,4				
	15-19 anos	junho a agosto de 2010		67,4				
	20-24 anos	agosto de 2010	MenC-CRM197 (Novartis/GSK)	40,7				
	<i>Imunização de rotina</i> 3, 5 e 12 meses	novembro de 2010	MenC-CRM197 (Novartis/GSK)		95,3	92,7	93,8	86,9
Estado de	<i>Dose única</i>	setembro a outubro de 2010	MenC-CRM197					
São Paulo	1-2 anos	novembro a dezembro de 2010	(Novartis/GSK)					
	<1 ano							
	<i>Imunização de rotina</i> 3, 5 e 12 meses	novembro a dezembro de 2010		10,8	100,0	98,7	100,0	97,4

* Para imunização de rotina, as taxas de cobertura estimadas correspondem às doses recebidas no primeiro ano de vida.

** Vacinação em massa fora da população alvo da imunização de rotina para controle de surtos. Fonte: (BRASIL, 2010; CARDOSO et al., 2012, 2015)

A técnica de *linkage* tem sido usada nos últimos anos por trazer vantagens importantes para a qualidade dos dados (WAJDA; ROOS, 1987; RANDALL et al., 2013), reduzindo o número de resultados falso positivos, ou seja, dois registros inadequadamente identificados como sendo a mesma pessoa e reduzindo o número de resultados falso negativos, isto é, dois registros incorretamente identificados como não sendo a mesma pessoa (TUOTO et al., 2007; RANDALL et al., 2013). Todavia, somente cinco (13,5%) dos 36 trabalhos resumidos no Anexo 1 utilizaram essa tecnologia (HELLENBRAND et al., 2013; BIJLSMA et al., 2014a; MARTIN et al., 2014; TAUIL et al., 2014; WORMSBECKER et al., 2015).

No processo de vinculação entre grandes bases de dados, pode-se utilizar método determinístico ou probabilístico. No método determinístico, identificam-se os indivíduos a partir de um identificador comum a ambas as bases como o CPF (Cadastro de Pessoa Física) ou a combinação de variáveis com discriminação única, isto é, nome, sobrenome, data de nascimento, sexo (LI et al., 2006; PACHECO et al., 2008). Por outro lado, o método probabilístico estabelece a probabilidade de dois registros pertencerem ao mesmo paciente e, também por meio de escores, o quão verossimilhanes são dois registros pareados (HOWE, 1998).

O *linkage* determinístico parece ser mais vantajoso, pois é capaz de identificar um par verdadeiro quando há um conjunto de variáveis com boa qualidade de preenchimento (isto é, com completitude aceitável dos dados), além de dispensar a necessidade de cálculos complexos de probabilidade para a combinação entre as bases de dados. Todavia, a ausência de um identificador único seguro ou um conjunto de variáveis que possibilitem a identificação precisa de um mesmo indivíduo, o *linkage* determinístico pode trazer impecilhos ao processo, exigindo revisão manual extensa (TROMP et al., 2011).

Apesar de laboriosa, a vinculação de duas ou mais bases de dados elimina registros duplicados, aumenta a completitude de preenchimento das variáveis e recupera casos que estão presentes em uma das bases e ausentes em outra, considerando que os laboratórios de referência nem sempre recebem 100% das amostras biológicas para diagnóstico etiológico da DM (GILCA et al., 2012) e que muitos bancos de dados não possuem informações clínicas dos pacientes (GILCA et al., 2012; OKIKE et al., 2014).

1.5.2.1 Efeito da vacina no portador

No Reino Unido, a prevalência de DM por MenC em carreadores adolescentes de 15 a 19 anos reduziu de 2,5% em 1999 (período pré-vacinal) para 0,5% em 2001 (queda de 80,9%) após introdução da MenC-V no primeiro ano de vida e *catch-up* em menores de 19 anos, evidenciando impacto da vacinação na condição de portador (MAIDEN et al., 2008).

Estudo realizado em Burkina Faso em 2010 revelou sucesso na eliminação de carreadores de MenA após campanha de vacinação em massa com vacina meningocócica conjugada contra MenA, sendo observado efeito em portadores vacinados e não-vacinados, sinalizando imunidade de rebanho (KRISTIANSEN et al., 2013).

2. JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, o Ministério da Saúde do Brasil tem introduzido, por meio do PNI, novas vacinas no calendário básico de imunização, com objetivo de reduzir a morbimortalidade associada a diversas doenças infecciosas imunopreveníveis.

A avaliação do impacto dos programas de imunização deve se basear em dados robustos, que permitam gerar sólidas evidências para subsidiar estratégias de vacinação no Brasil. Em 2010, a MenC-V foi introduzida no calendário nacional de vacinação da infância.

É, portanto, essencial o monitoramento epidemiológico da DM, a fim de se mensurar o impacto da imunização primária a médio prazo, o comportamento da DM por MenC na população não vacinada, bem como possíveis aumentos dos outros grupos capsulares de meningococo.

O Reino Unido foi o primeiro país a introduzir MenC-V no calendário de imunização em 1999, com efetividade de 66% com o esquema inicial de três doses no primeiro ano de vida e *catch-up* no segundo ano de vida. A efetividade inicial foi de 88%, caindo para 61% um ano após a vacinação, sinalizando que a conversão sorológica conferida apenas com a vacinação no primeiro ano de vida não se manteve sustentável (TROTTER et al., 2004). A constatação de alta incidência de casos em adolescentes motivou campanha de vacinação nesse grupo, promovendo redução da colonização nessa faixa etária, o que contribuiu para manutenção da estabilidade da efetividade da MenC-V entre as crianças em decorrência da imunidade de rebanho (MILLER; SALISBURY; RAMSAY, 2001). Assim, o Reino Unido controlou a DM, deixando como legado o conceito de que a persistência de anticorpos e imunidade de rebanho são relevantes para o controle da doença a médio e longo prazos.

Essas evidências de queda da resposta imunológica um ano após a vacinação motivaram o Reino Unido a implementar *catch-up* em indivíduos de um a 18 anos de idade, tendo em vista que a maior prevalência de portador de meningococo naquele país é nas idades de 15 a 19 anos (MAIDEN; STUART, 2002; JEPPESEN et al., 2015).

As lições aprendidas com os britânicos mostram que ainda existem questões a serem respondidas, como a duração da imunidade de rebanho conferida pela vacinação, que estará na dependência da faixa etária de maior prevalência de colonização do meningococo em cada país.

É sabido que a imunização meningocócica de rotina adotada pelo PNI e aquela usada pelos britânicos diferem, por exemplo, em relação à vacinação *catch-up* de adolescentes, a qual ainda não foi implementada no Brasil, apesar das recentes evidências mostrando altas taxas de portador de meningococo no nosso país na faixa etária de 11 a 17 anos (MORAES et al., 2015; NUNES et al., 2015; WECKX et al., 2015).

Até o momento, nenhum país observou redução na incidência de DM por MenC em coortes de indivíduos não vacinados sem o benefício de estratégias de reforço ou *catch-up* em faixas etárias mais velhas.

Outro aspecto importante diz respeito à metodologia utilizada para se avaliar o impacto da MenC-V. A metodologia antes-e-depois é a tradicionalmente empregada em quase todos os estudos, incluindo estudos brasileiros. Essa metodologia compara a taxa média da DM antes da introdução da vacina com a taxa média no período pós-vacinal. Entretanto, a metodologia antes-e-depois não considera dois parâmetros importantes na epidemiologia da DM, a saber, variações sazonais da doença e sua tendência no período pré-vacinal.

Nesse contexto, nos últimos anos, novas tecnologias vem sendo utilizadas para avaliação do impacto de vacinas com aplicação de modelagem estatística ajustada por tendência secular, sazonalidade e tamanho da população. Uma delas é a série temporal interrompida, cuja metodologia minimiza problemas relacionados à validade interna da pesquisa, tendendo a gerar resultados mais sólidos do que os obtidos por estudos com desenho antes-e-depois (WHOLEY; HATRY; NEWCOMER, 2010).

Até o momento, não há registro na literatura da utilização de série temporal interrompida para avaliação do impacto da MenC-V na DM. Soma-se a isso, a carência de estudo brasileiro que tenha avaliado o impacto da MenC-V na DM por MenC no Brasil, com completude de dados nacionais por *linkage* de bases de registros laboratoriais e de notificação compulsória.

Assim, neste trabalho, foram utilizadas tecnologias de *linkage* para vinculação de dados de vigilância laboratorial e de notificação. As informações obtidas por *linkage* foram analisadas pela metodologia de série temporal, ajustada por sazonalidade, tendência prévia e tamanho da população.

A existência de três distintos cenários epidemiológicos no Brasil, com o município de Salvador excepcionalmente realizando *catch-up* no ano de introdução da

vacina em indivíduos de 10 a 24 anos, o estado de São Paulo vivenciando vários surtos de DM em adolescentes e adultos jovens e realizando campanhas de bloqueio vacinal nessa população e o restante do Brasil, que introduziu vacinação na rotina até dois anos de idade, motivou, portanto, a construção deste trabalho.

Adicionalmente, o presente estudo contribui para identificação de limitações qualitativas e quantitativas das bases de dados do Sinan, colaborando para seu aprimoramento, bem como para a identificação de limitações e representatividade do sistema de vigilância laboratorial, referentes ao isolamento e encaminhamento de cepas de doença causada por meningococo à rede de laboratórios regionais e ao IAL.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- a) avaliar o impacto direto e indireto da vacinação com a MenC-V na redução da morbidade da DM por MenC no Brasil.

3.2 Objetivos específicos

- a) estimar a carga da DM no Brasil por grupos capsulares em série histórica de 2008 a 2014 nas diferentes faixas etárias;
- b) avaliar a tendência temporal dos casos de DM por MenC em Salvador;
- c) avaliar o impacto direto e indireto da vacinação com a MenC-V na redução da carga da DM por MenC em três cenários epidemiológicos:
 - i. com vacinação de rotina na infância considerando todo o país;
 - ii. com vacinação de rotina na infância considerando todo o país exceto Salvador;
 - iii. com vacinação de rotina na infância e vacinação de bloqueio em adolescentes e adultos jovens em decorrência de vários surtos de MenC considerando o estado de São Paulo.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Este estudo é *quasi*-experimental ecológico, observacional, analítico de tendência de série temporal interrompida que utilizou, como variável de desfecho, casos confirmados de DM e meningite por MenC ocorridos no Brasil, em Salvador e no estado de São Paulo de janeiro de 2008 a dezembro de 2014.

A intervenção de estudo foi a implementação da MenC-V na rede pública de saúde no Brasil em novembro de 2010. Foram comparadas as taxas de incidência da doença considerando-se o período pré-vacinação (janeiro de 2008 e dezembro de 2010) e pós-vacinação (janeiro de 2012 a dezembro de 2014). Os dados do ano de 2011, ano seguinte à introdução da vacina, foram excluídos da análise, pois a cobertura do calendário vacinal estava em ascensão nesse período.

A análise de impacto foi realizada para o Brasil como um todo e para o Brasil excluindo-se dados de Salvador, uma vez que o município de Salvador realizou campanha contra MenC em 2010 em indivíduos de 10 a 24 anos (CARDOSO et al., 2012), o que poderia superestimar os resultados do Brasil para a análise do impacto em adolescentes. Também a partir de 2010, vários surtos de DM por MenC em adolescentes e adultos ocorreram no estado de São Paulo. Esses surtos deflagraram as séries de vacinações de bloqueio especialmente nas faixas etárias de 13 a 19 anos e 20 a 59 anos, conforme evidenciado na Tabela 2. Baseando-se no fato de a vigilância epidemiológica do estado de São Paulo ser tradicionalmente de ótima qualidade, com busca ativa rigorosa dos casos e identificação do agente etiológico em número considerável das meningites bacterianas, optou-se por utilizar os dados do estado de São Paulo para validação da qualidade dos resultados deste estudo, ou seja, como uma análise de sensibilidade do impacto da vacinação com a MenC-V.

4.2 População e Área do Estudo

Segundo o Censo Demográfico, a população brasileira era 190.755.799 habitantes em 2010, a cidade de Salvador tinha 2.675.656 habitantes (1,4% da população brasileira)

em uma unidade territorial de 692,819 km² e o estado de São Paulo abrigava 41.262.199 pessoas (21,6% da população brasileira) em uma área de 248.221,996 km² (IBGE, 2011).

4.3 Fontes de Dados e Estratégias de *Linkage*

Os dados de cobertura vacinal foram obtidos do Sistema de Informação do PNI (SI-PNI) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b).

Os casos de meningite e meningococemia foram obtidos de duas bases de dados nominais e nacionais: Sinan e IAL. As duas bases de dados foram integradas com a finalidade de se detectar casos e/ou informações laboratoriais não reportadas ao Sinan, mas encontradas no banco de dados do IAL.

4.3.1 Sinan

Todos os registros de meningite, independente da etiologia, e os registros de meningococemia reportados ao Sinan de 2008 a 2014 identificados por critérios clínicos, epidemiológicos e/ou laboratoriais foram incluídos no processamento inicial dos dados. O banco nominal do Sinan fornece detalhes demográficos, clínicos e microbiológicos dos casos, e foi extraído em 28 de julho de 2015.

Observaram-se existência de dados duplicados no Sinan, ou seja, mais de um registro que correspondia ao mesmo paciente durante o mesmo episódio da doença, os quais são gerados quando os pacientes são transferidos dentro da unidade de saúde (por exemplo, uma notificação realizada na sala de emergência e outra da unidade de terapia intensiva do mesmo hospital) ou para outro serviço.

Com o objetivo de identificar e excluir casos duplicados da análise, aplicou-se um processo de três passos em um algoritmo *in-house* de *linkage* determinístico semelhante ao validado por Pacheco e colaboradores (PACHECO et al., 2008) e também utilizado por Azevedo e colaboradores (AZEVEDO; TOSCANO; BIERRENBACH, 2013):

1. Pré-processamento das bases de dados

Meta: facilitação do pareamento dos registros.

Correção dos erros óbvios de digitação; eliminação ou substituição de caracteres especiais (% , /) e acentos; alteração da fonte dos nomes para letra maiúscula; remoção de qualquer letra que estivesse isolada e de preposições dos nomes; remoção de termos que

indicavam a falta de conhecimento sobre o nome do paciente ou da mãe do paciente (isto é, ignorado, desconhecido).

2. Identificação de registros pareados por meio de *scripts* determinísticos

Meta: identificação de registros pertencentes ao mesmos pacientes.

Foi delineado um *script* baseando-se nas comparações entre o *soundex* do nome do indivíduo, sexo, *soundex* do nome da mãe do paciente, data de nascimento, idade, data da internação/óbito, município de residência e diagnóstico de internação (DM e meningite) para serem obtidos os pares com as mesmas informações em todas as variáveis, identificando-se os pares verdadeiros.

3. Verificação manual de quais registros pareados se referiam ao mesmo indivíduo e ao mesmo episódio

Meta: identificação de pares verdadeiros quando haviam variáveis de preenchimento incompleto ou falho e identificação de indivíduos com mais de um episódio de DM.

Foram realizadas sucessivas depurações manuais, observando-se inconsistências nas datas de nascimento, idade, nomes próprios, cidade de residência, data da notificação, número da notificação.

Os critérios para definição de mesmo evento foram os seguintes:

- i. considerou-se que registros consecutivos do mesmo paciente com intervalo de tempo inferior a 30 dias entre as coletas de líquido cefalorraquidiano (LCR) ou notificação pertenciam ao mesmo episódio. Os registros repetidos sobre os mesmos episódios foram, pois, descartados;
- ii. para alguns registros com diferentes etiologias notificadas, priorizou-se manter informações sobre meningococo.

4.3.2 Base de dados do laboratório de referência para doenças pneumocócica e meningocócica invasivas

O IAL é um laboratório público situado na cidade de São Paulo/São Paulo. É um laboratório de referência nacional que recebe isolados de doença bacteriana invasiva para

identificação e caracterização, especialmente as causadas por meningococo, *Streptococcus pneumoniae* e *H. influenzae*, cujas informações foram incluídas no processamento inicial dos dados. As cepas são enviadas pelo serviço de vigilância epidemiológica de hospitais públicos e privados de todo o país, bem como de laboratórios privados. O banco de dados do IAL faz parte do Sistema Regional de Vacinas na América Latina e Caribe (SIREVA), o qual é coordenado pela Organização Panamericana da Saúde (OPAS) (OPAS/OMS, 2013). Para este estudo, o banco foi extraído em 15 de junho de 2015.

Todos os isolados de meningococo reportados ao IAL de 2008 a 2014 foram incluídos nesta pesquisa. Observou-se a existência de vários registros duplicados que representavam isolados de diferentes sítios do mesmo paciente durante o mesmo episódio da doença. Com a finalidade de se identificar e excluir da análise esses registros duplicados, os três passos do algoritmo *in-house* de *linkage* determinístico foram novamente aplicados.

Foram considerados registros pertencentes ao mesmo evento, aqueles com intervalo inferior a seis meses da chegada das amostras no IAL. Esse longo período de tempo levou em consideração o banco de dados do IAL, cujas datas computadas compreendem somente mês/ano do recebimento da amostra e o ano da coleta original. Porém, é comum que as amostras sejam cultivadas e armazenadas nos laboratórios de origem por vários meses antes de serem finalmente enviadas ao IAL para processamento posterior.

Casos duplicados com nome e data similares e não idênticas foram manualmente revisados para confirmar se pertenciam ou não ao mesmo paciente e/ou episódio de doença, descartando-se os registros repetidos do mesmo episódio.

4.3.3 *Linkage* das bases de dados Sinan e IAL

Por meio de um novo algoritmo *in-house* de *linkage* determinístico nos três passos já descritos, as bases de dados Sinan e IAL foram, então, vinculadas.

Foram considerados registros consecutivos como pertencentes ao mesmo paciente, aqueles com intervalo inferior a seis meses da coleta do LCR, e/ou datas de

notificação ao Sinan e as datas da chegada das amostras para processamento no IAL.

Casos duplicados com variáveis nome e data similares e não idênticas também foram manualmente revisados para confirmar se pertenciam ou não ao mesmo paciente e/ou episódio de doença, descartando-se os registros repetidos do mesmo episódio.

Registros pareados (Sinan e IAL) com ausência de informação no Sinan nos campos de etiologia da doença e grupo capsular foram completados com os dados do IAL. Alguns poucos registros diferiam sobre os agentes etiológicos e/ou grupo capsular, porém foi priorizada a informação do IAL.

Todos os registros do Sinan não relacionados a meningococo foram descartados para prosseguimento da análise.

A base de dados final incluiu todos os registros não-pareados de meningococo do Sinan e IAL, bem como um único registro do par verdadeiro encontrado durante o processo de *linkage*.

4.4 Definição de Caso

Casos de DM invasiva reportados ao Sinan ou ao IAL podem ser clinicamente classificados como meningite meningocócica, meningococcemia ou meningite meningocócica combinada com meningococcemia (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Foram incluídos casos de DM por MenC confirmados por meio de soroglutinação em lâmina. Nos casos identificados pelo IAL em que ocorreu reação cruzada ou dúvida no primeiro exame, foi realizada PCR.

Os dados dos demais grupos capsulares (A, B, D, E, W, X, Y e Z) foram computados com a finalidade de se descrever a epidemiologia da DM no Brasil.

4.5 Análise dos Dados

4.5.1 Análise descritiva dos casos de meningite por meningococo C em Salvador

Análise descritiva foi realizada para se avaliar a tendência da distribuição dos casos de DM por MenC em Salvador no período de 2008 a 2014, utilizando-se, portanto, somente o número de casos, não sendo calculadas as taxas.

As faixas de idade consideradas foram: menores de 12 meses, 12 a 23 meses, 2 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 29 anos, 30 a 39 anos e 40 anos ou mais.

4.5.2 Impacto da vacinação com a vacina meningocócica contra meningococo C

Define-se impacto de um programa de vacinação como a redução da taxa de incidência da doença no período posterior à introdução da vacina, comparando-se com o período pré-vacinação (HANQUET et al., 2011a, 2011b). O impacto da vacinação pode ser direto (efeito em portadores vacinados) ou indireto (efeito da vacinação em portadores não vacinados), o qual significa imunidade de rebanho (CARO et al., 2007; KRISTIANSEN et al., 2013).

O impacto da vacinação com a MenC-V na redução da carga da DM por MenC foi avaliada nos três seguintes cenários epidemiológicos:

1. com vacinação de rotina em crianças até dois anos de idade (Brasil como um todo);
2. com vacinação de rotina em crianças até dois anos de idade (Brasil exceto Salvador);
3. em região com vacina de rotina na infância e vários surtos com vacinação de bloqueio em adolescentes (estado de São Paulo).

As estimativas populacionais bimensais foram calculadas para os cenários Brasil, Brasil sem Salvador e estado de São Paulo, usando os censos da população brasileira de 2000 e 2010 (IBGE, 2011) por interpolação exponencial (GRUNDY, 2009).

As taxas de DM e MenC foram calculadas por 100.000 habitantes para os mesmos grupos etários utilizados na análise de Salvador.

Uma análise de série temporal interrompida foi conduzida usando as taxas de notificação para a definição de caso e o modelo aditivo de Holt-Winters (SNEDECOR; COCHRAN, 1989), ajustando-se para tendência secular e variações sazonais da doença. A cobertura vacinal, considerando-se Brasil, para os anos de 2012 a 2014 foi estimada em $\geq 95\%$ (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b).

Para análise de série temporal interrompida, três períodos foram definidos: pré-vacinação, transição e pós-vacinação. O período pré-vacinação foi de janeiro de 2008 a dezembro de 2010 (18 pontos, dados bimensais), enquanto que o período de transição correspondeu ao ano de 2011, pois a MenC-V foi introduzida no PNI em novembro de 2010 e a cobertura vacinal estava em fase de ascensão. Já o período pós-vacinação foi de janeiro de 2012 a dezembro de 2014 e compreendeu 12 pontos na série.

O período de transição foi excluído da análise, apesar de ser mostrado nas figuras, já que as taxas de cobertura vacinal aumentaram de zero a 90% na faixa etária alvo. A série temporal foi baseada no modelo linear generalizado para taxas de notificação de casos suspeitos ou confirmados de DM, usando uma distribuição binomial negativa com a função de logarítmica e um *offset* igual ao log da população dividido por 100.000 (MCCULLAGH; NELDER, 1998). Análises dos resíduos mostraram ausência de desvios no modelo assumido. A variável de desfecho foi DM por MenC.

A variável explanatória no modelo foi os meses dos anos (para controlar por sazonalidade), tendência linear ao longo do tempo (para controlar por tendência pré-existente) e a variável igual a 0 antes da vacinação e 1 depois da intervenção. Após a estimativa do modelo, foram apresentados os seguintes *outputs*:

1. redução relativa nas taxas de notificação para a definição de caso, que comparou os períodos pré e pós-vacinais com seus respectivos valores de p e intervalo de 95% de confiança (IC), segundo a fórmula (5):

$$\text{Redução relativa} = \frac{\text{taxas cumulativas observadas}}{\text{taxas cumulativas previstas}} - 1 \quad (5)$$

As porcentagens das diferenças calculadas, quando comparadas às taxas estimadas e observadas no período pós-vacinação, representam o impacto da MenC-V;

2. redução absoluta de DM por MenC (casos evitados de DM);

3. taxas de incidência bimensais de DM por MenC para todo o período estudado e as taxas preditas para o período pós-vacinal por 100.000 habitantes foram plotadas em gráfico considerando as mesmas faixas etárias mencionadas para análise descritiva de Salvador.

Tendência secular foi obtida por regressão linear, teste de Cox-Suart e as variações sazonais por teste de Kruskal-Wallis.

Os processos de *linkage* e procedimentos de classificação foram conduzidos usando o programa STATA versão 13 (www.stata.com/) e a análise estatística foi executada usando o programa R (www.r-project.org/).

4.6 Comitê de Ética

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG (processo número 162.532) em 04 de dezembro de 2012 e realizado com o apoio financeiro do Edital 01/2012 da SVS-PNI. Informações nominais foram usadas somente com o propósito de se realizar o *linkage* dos registros.

5 RESULTADOS

No Brasil, de 2008 a 2014, foram registrados no Sinan 213.709 casos de meningite bacteriana. Após a limpeza do banco de dados, 8.134 (3,8%) registros duplicados foram excluídos, permanecendo 205.755 casos. Desses, 17.161 (8,3%) foram casos de DM invasiva, sendo 12.321 (71,8%) com confirmação laboratorial.

Durante o mesmo período, o IAL registrou 4.505 casos de meningococo. Com o manejo do banco, 482 (10,7%) registros duplicados e 212 (4,7%) de cepas não viáveis foram eliminados, restando 3.811 casos.

Quando os 17.161 casos do Sinan foram relacionados com os 3.811 casos confirmados laboratorialmente pelo IAL, um total de 18.136 casos de DM invasiva foram analisados. Havia 2.836 (15,6%) casos comuns a ambas as bases, 975 (5,4%) casos do banco de dados do IAL não haviam sido notificados ao Sinan e 14.325 casos do Sinan não constavam na base de dados do IAL (Figura 8).

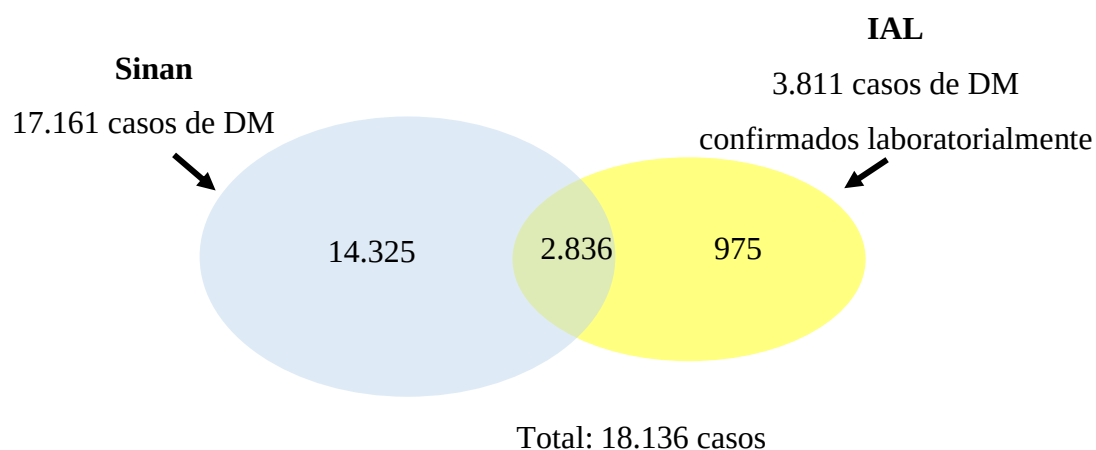


Figura 8 - Diagrama de Venn: distribuição do número de casos de doença meningocócica nas bases de dados do Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e IAL (Instituto Adolfo Lutz), Brasil, 2008 a 2014

A maior parte das amostras recebidas pelo IAL foram provenientes do estado de São Paulo (1.929, 50,6% de 3.811), sendo que 766 (20,1% de 3.811) foram enviadas de

São Paulo capital, apesar de somente 21,6% e 5,9% da população brasileira residir no estado e cidade de São Paulo, respectivamente (IBGE, 2013).

Do total de 18.136 casos de DM encontrados em ambas bases, 13.341 (73,6%) tiveram meningococo como etiologia confirmada por critério laboratorial, sendo 7.217 (54,1%) devido ao grupo capsular C e 5.106 (38,3%) devido a outros grupos capsulares. Dentre esses, a DM por MenB teve o maior número de casos, seguido de meningococo grupo capsular W (MenW), com 1.820 (13,6%) e 594 (4,5%) casos, respectivamente. A ausência de informação de grupos capsulares foi constatada em 3.435 (25,7%) registros. Os casos de DM confirmados laboratorialmente estão distribuídos conforme o grupo capsular e o ano de diagnóstico na Tabela 5.

Do total de 18.136 casos de DM encontrados em ambas as bases de dados, 326 (2%) não possuíam informação sobre a idade, registros esses pertencentes ao banco do IAL.

Tabela 5 - Casos de doença meningocócica confirmada de acordo com os grupos capsulares, Brasil, 2008 a 2014

Grupo capsular	2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
A	6	(0,3)	6	(0,3)	6	(0,3)	2	(0,1)	7	(0,4)	4	(0,3)	5	(0,4)	36	(0,3)
B	354	(16,6)	277	(13,2)	243	(11,0)	282	(13,1)	275	(13,9)	220	(14,3)	170	(13,8)	1821	(13,7)
C	1047	(49,0)	1122	(53,5)	1322	(59,6)	1216	(56,7)	1115	(56,4)	792	(51,6)	600	(48,7)	7214	(54,1)
D	1	(0,1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(0,0)
E	5	(0,2)	5	(0,2)	3	(0,1)	6	(0,3)	2	(0,1)	0	(0)	1	(0,1)	21	(0,3)
W	100	(4,7)	91	(4,3)	87	(3,9)	89	(4,2)	78	(4,0)	83	(5,4)	66	(5,4)	594	(4,5)
X	1	(0,1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(0,1)	0	(0)	0	(0)	2	(0,0)
Y	18	(0,8)	29	(1,4)	19	(0,9)	43	(2,0)	45	(2,3)	32	(2,1)	29	(2,4)	215	(1,6)
Z	2	(0,1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(0,0)
Não informado	604	(28,3)	567	(27)	539	(24,3)	508	(23,7)	453	(22,9)	404	(26,3)	360	(29,2)	3435	(25,8)
Total	2138	(16)	2097	(15,7)	2219	(16,6)	2146	(16,1)	1976	(14,8)	1535	(11,5)	1231	(9,2)	13341	(100)

Nas Figura 9 e 10, nota-se que, para o período pré-vacinal, as maiores taxas de incidência ocorreram em menores de 12 meses e não foi observado pico em adolescentes. Em crianças de um a quatro anos de idade, a média das taxas de incidência de DM por MenC nesse período foi de 4,5 casos por 100.000 habitantes, de cinco a nove anos foi de 1,06 casos por 100.000 habitantes e de 10 a 19 anos foi de 0,73 casos por 100.000 pessoas.

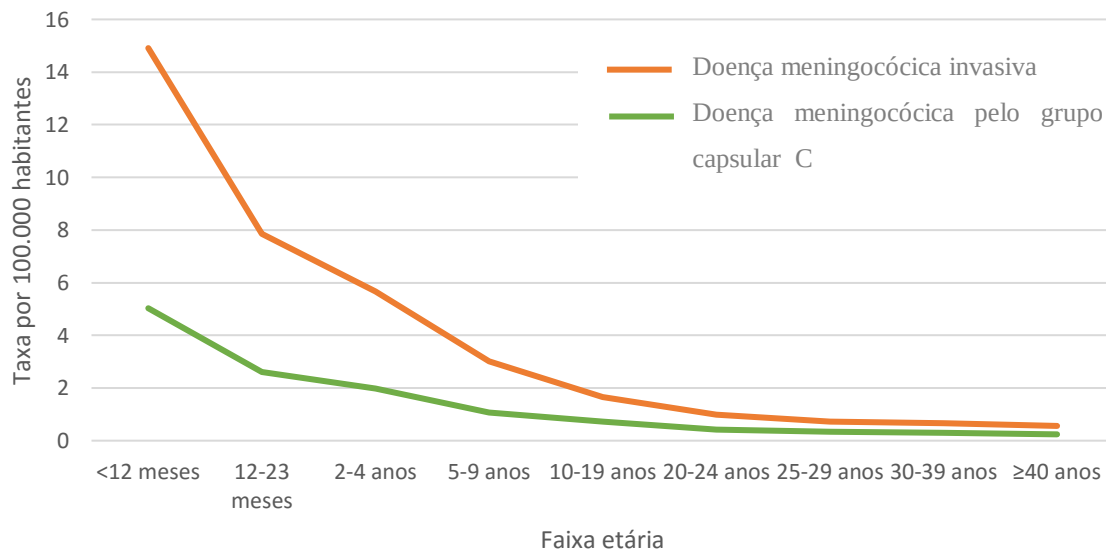


Figura 9 - Média das taxas de incidência anuais de doença meningocócica invasiva (laranja) e doença meningocócica pelo grupo capsular C (verde) durante os três anos do período pré-vacinal segundo faixa etária, Brasil, 2008 a 2010

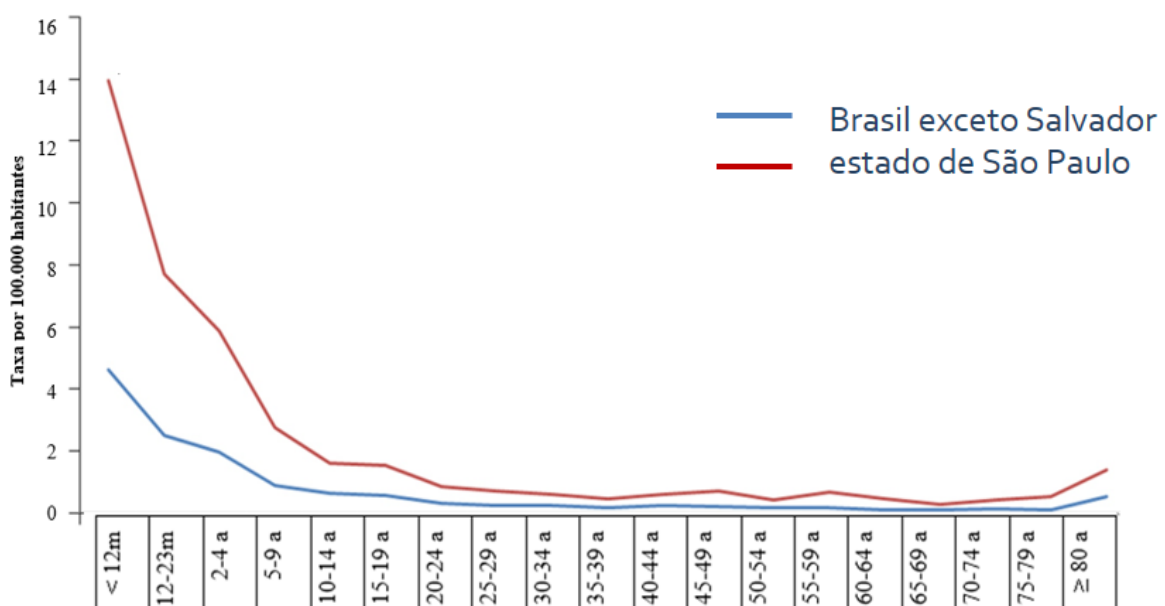


Figura 10 – Média anual das taxas de incidência de doença meningocócica invasiva pelo grupo capsular C durante os três anos do período pré-vacinação segundo faixa etária. Brasil menos dados de Salvador (linha azul) e estado de São Paulo (linha vermelha), 2008 a 2010

A distribuição anual dos casos por grupo capsular e faixas etárias é mostrada na Figura 11. Observou-se tendência de queda do número de casos de MenC em crianças com idade inferior a 10 anos. Para os demais grupos capsulares, não houve mudança significativa.

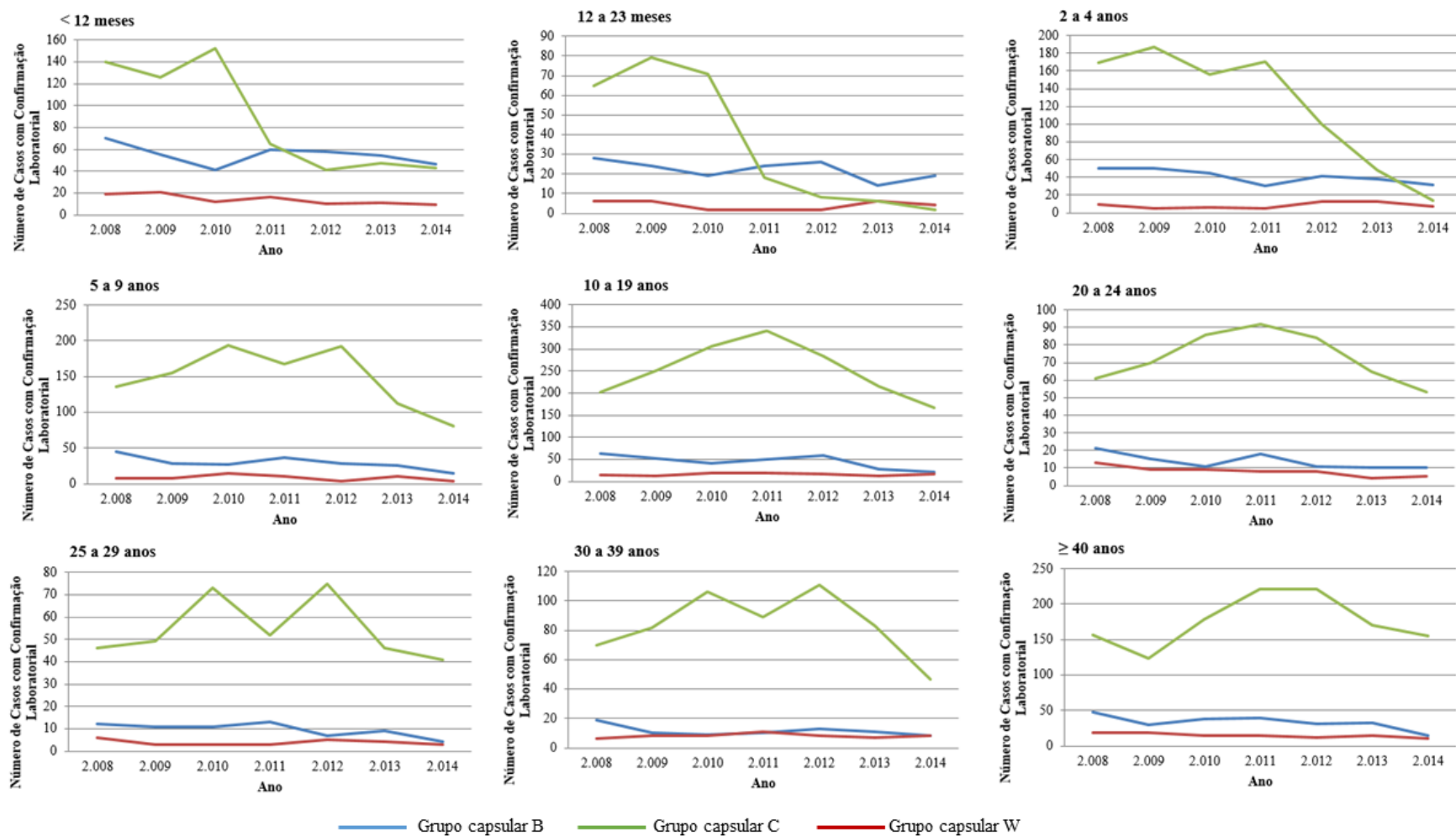


Figura 11 - Número de casos de doença meningocócica por grupo capsular e ano de notificação de acordo com as faixas etárias, Brasil, 2008 a 2014

Em 2014, o MenC se manteve como a principal etiologia da DM no Brasil, com maior número de casos nas faixas etárias de 10 a 19 anos (166 casos) e maior ou igual a 40 anos (155 casos). Outros grupos capsulares foram mais identificados em menores de um ano (56 casos), sendo que 46 casos eram por MenB (Figura 12). O MenB em menores de cinco anos representou 57,05% (97/170) dos casos.

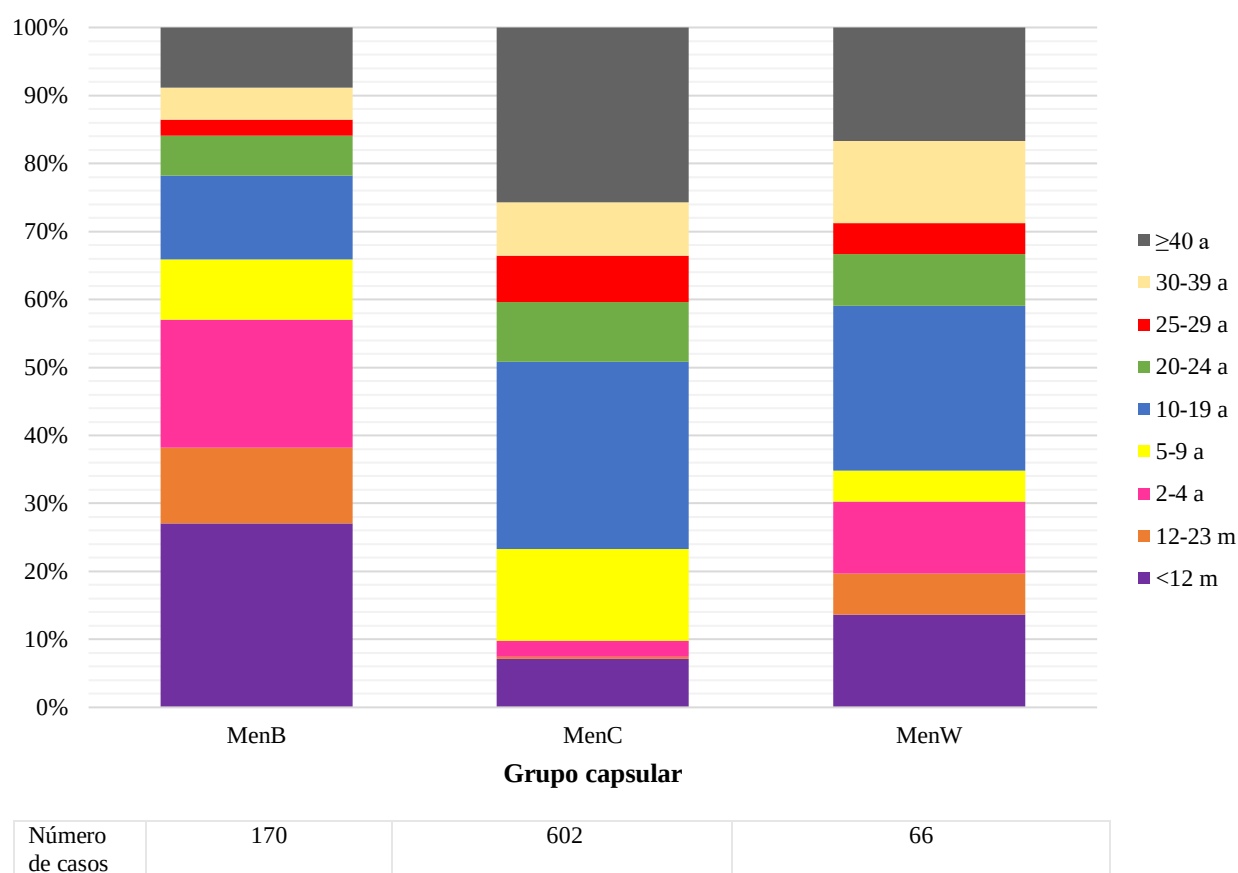


Figura 12 - Casos de doença meningocócica invasiva de acordo com grupos capsulares e faixas etárias, Brasil, 2014

A Figura 13 mostra que a cidade de Salvador vivenciou surto de DM por MenC no ano de 2010, com aumento expressivo do número de casos nas faixas etárias de cinco a nove anos, 10 a 19 anos, 20 a 24 anos e 30 a 39 anos, o que motivou campanha de vacinação já detalhada na Tabela 5. Observou-se redução importante dos casos de MenC nas faixas etárias alvo das campanhas (menores de cinco anos de idade, 10 a 19 anos e 20 a 24 anos). Constatou-se rebanho nas faixas etárias de 25 a 29 anos, 30 a 39 anos, 40 anos ou mais. Crianças com idade de cinco a nove anos foram a faixa etária mais beneficiada

pela MenC-V, com rebanho expressivo, já que nenhum caso de MenC foi notificado em 2014.

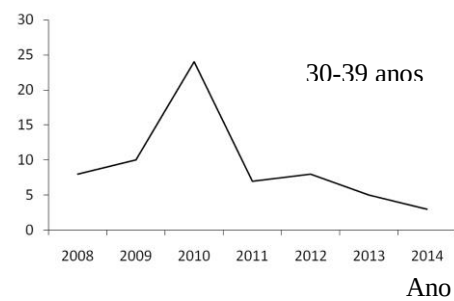
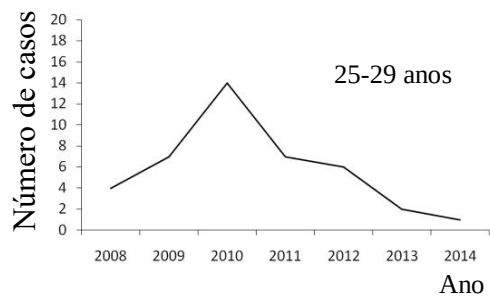
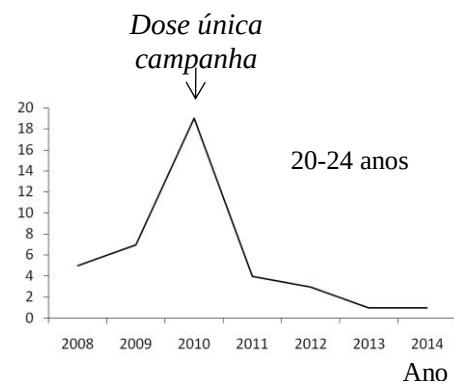
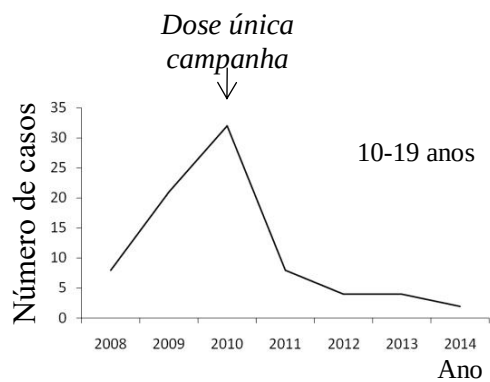
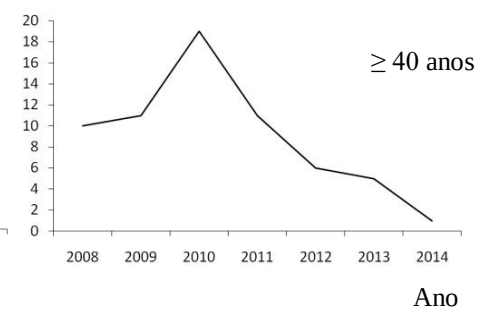
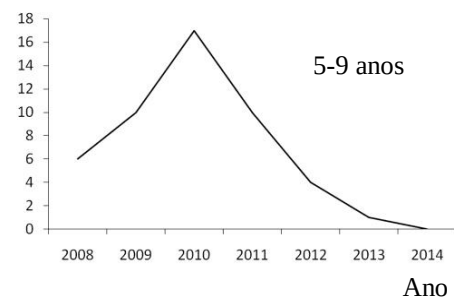
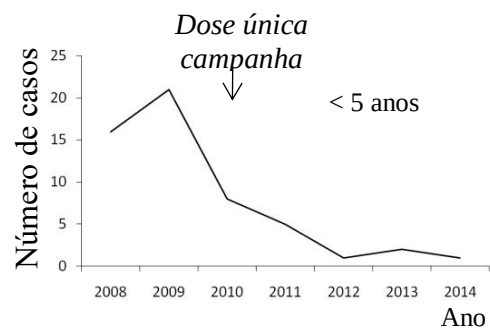


Figura 13 – Número de doença meningocócica invasiva pelo grupo capsular C de acordo com ano e faixa etária, Salvador, 2008 a 2014. Note a variação da escala no eixo y entre as faixas etárias

A Tabela 6 apresenta o impacto da vacinação contra MenC no Brasil, no Brasil exceto os dados da cidade de Salvador e no estado de São Paulo. No Brasil, houve redução estatisticamente significativa na taxa de incidência de MenC por 100.000 habitantes em todas as faixas de menores de 12 meses a 10 a 19 anos e na faixa etária de 25 a 29 anos de idade. A redução foi mais proeminente em crianças de 12 a 23 meses com 92,3% menos casos (limite inferior do IC 95% 77,7%), prevenindo 189 casos de MenC.

Após a exclusão da cidade de Salvador da análise, manteve-se o impacto da vacinação somente em crianças menores de 10 anos. Houve impacto estatisticamente significativo nas faixas etárias alvo do PNI com redução de 67,2% dos casos em menores de 12 meses (limite inferior do IC95% 43,00, $p=0,000$), 92% de 12 a 23 meses (limite inferior do IC95% 77,30, $p=0,000$) e 64,6% de dois a quatro anos (limite inferior do IC95% 24,60, $p=0,000$), além de rebanho na faixa etária de cinco a nove anos de idade, com redução de 19,2% dos casos anos (limite inferior do IC95% 9,50, $p=0,039$).

A análise no estado de São Paulo também reforçou o impacto da vacinação na redução do MenC nessa população. Observou-se impacto estatisticamente significativo nas faixas etárias alvo do PNI com redução de 76,0%% dos casos em menores de 12 meses (limite inferior do IC95% 49,10, $p=0,000$), 96,10% de 12 a 23 meses (limite inferior do IC95% 84,30, $p=0,000$) e 68,1% de dois a quatro anos (limite inferior do IC95% 20,50, $p=0,000$), além de rebanho na faixa etária de cinco a nove anos de idade, com redução de 25% dos casos (limite inferior do IC95% 19,50, $p=0,005$).

Tabela 6 - Impacto da vacinação conjugada contra meningococo C nas taxas de incidência de doença meningocócica pelo grupo capsular C. Análise de série temporal interrompida*, Brasil, 2008 a 2014

Faixa etária	Calendário vacinal provável	Impacto da MenC-V									
		Previsto**		Observado**		Doença meningocócica prevenida		Redução relativa			
		número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	%	IC 95%	p-valor	
Brasil											
< 12 meses	2+0	402	15,66	131	5,11	271	10,55	-67,4	-92,20; -42,50	0,000	
12-23 meses	2+0 ou 2+1	205	8,02	16	0,62	189	7,40	-92,3	-106,90; -77,70	0,000	
2-4 anos	2+1	467	5,89	162	2,02	305	3,87	-65,7	-103,40; -28,0	0,000	
5-9 anos	†	510	3,52	386	2,65	124	0,87	-24,7	-26,50; -22,90	0,008	
10-19 anos	Nenhum	828	2,45	664	1,96	164	0,49	-20,0	-22,40; -17,60	0,014	
20-24 anos	Nenhum	242	1,38	202	1,15	40	0,23	-16,7	-83,40; +50,10	0,114	
25-29 anos	Nenhum	202	1,12	162	0,90	40	0,22	-19,6	-27,30; -12,00	0,046	
30-39 anos	Nenhum	300	0,97	241	0,78	59	0,19	-19,6	-94,40; +55,20	0,090	
≥ 40 anos	Nenhum	524	0,76	546	0,79	-22	-0,03	3,9	-52,20; +60,10	0,668	
continua											

continua

continuação

Faixa etária	Calendário vacinal provável	Impacto da MenC-V								
		Previsto**		Observado**		Doença meningocócica prevenida		Redução relativa		
		número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	%	IC 95%	p-valor
Brasil menos Salvador										
< 12 meses	2+0	387	15,28	127	5,01	260	10,27	-67,20	-91,40; -43,00	0,000
12-23 meses	2+0 ou 2+1	200	7,92	16	0,63	184	7,29	-92,00	-106,80; -77,30	0,000
2-4 anos	2+1	451	5,76	162	2,04	289	3,72	-64,60	-104,50; -24,60	0,000
5-9 anos	†	471	3,28	381	2,65	90	0,63	-19,20	-28,90; -9,50	0,039
10-19 anos	Nenhum	752	2,25	654	1,96	98	0,29	-12,90	-59,80; +34,00	0,132
20-24 anos	Nenhum	199	1,15	197	1,14	2	0,01	-0,90	-80,50; +78,70	0,940
25-29 anos	Nenhum	167	0,94	153	0,86	14	0,08	-8,50	-87,40; +70,40	0,461
30-39 anos	Nenhum	243	0,80	225	0,74	18	0,06	-7,50	-99,10; +84,10	0,588
≥ 40 anos	Nenhum	473	0,69	534	0,79	-61	-0,1	14,50	-49,10; +78,10	0,256

continua

Faixa etária	Calendário vacinal provável	Impacto da MenC-V								
		Previsto**		Observado**		Doença meningocócica prevenida		Redução relativa		
		número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	%	IC 95 %	p-valor
Estado de São Paulo										
< 12 meses	2+0	275	54,41	66	13,04	209	41,37	-76,00	-103,00; -49,10	0,000
12-23 meses	2+0 ou 2+1	127	26,05	5	1,02	122	25,03	-96,10	-107,90; -84,30	0,000
2-4 anos	2+1	281	18,41	91	5,87	190	12,54	-68,10	-115,70; -20,50	0,000
5-9 anos	†	287	10,36	216	7,77	71	2,59	-25,00	-30,50; -19,50	0,005
10-19 anos	Nenhum	374	5,74	321	4,92	53	0,82	-14,30	-83,20; +54,60	0,185
20-24 anos	Nenhum	106	2,89	108	2,95	-2	-0,06	2,10	-99,10; +103,20	0,893
25-29 anos	Nenhum	96	2,43	94	2,38	2	0,05	-2,10	-138,30; +134,20	0,908
30-39 anos	Nenhum	123	1,77	122	1,75	1	0,02	-1,1	-105,00; +102,80	0,956
≥ 40 anos	Nenhum	300	1,86	311	1,94	-11	-0,08	4,3	-69,70, +78,30	0,735

*A série temporal interrompida foi baseada no alisamento exponencial do modelo aditivo de Holt-Winters. Os números apresentados e as taxas cumulativas se referem aos três anos do período pós-intervenção (2012-2014). **As taxas observadas do período pós-vacinal foram usadas para serem comparadas às taxas previstas, que seriam esperadas caso a vacina meningocócica conjugada contra grupo capsular C (MenC-V) não tivesse sido introduzida pelo Programa Nacional de Imunizações. As taxas observadas do período pré-intervenção (2008-2010) foram utilizadas para prever as taxas do período pós-intervenção (2012-2014). O ano de 2011 foi excluído da análise. Os casos/taxas evitadas (redução absoluta) foram calculadas como o valor predito subtraído do valor/taxa observada. A redução relativa se refere aos três anos (2012-2014) do período pós-vacinal. A redução relativa de doença meningocócica foi calculada como taxa observada dividido pela taxa prevista cumulativa no período pós-vacinal menos um.

†Crianças com cinco anos de idade receberam uma dose de MenC-V; um terço das crianças com seis anos receberam uma dose e crianças de sete, oito e nove anos não receberam MenC-V.

Os resultados da análise da série temporal interrompida podem ser visualizados para o cenário Brasil exceto Salvador (Figuras 14) e estado de São Paulo (Figura 15). As taxas observadas no período pós-vacinal foram, em ambos os cenários, significativamente menores em crianças com idade inferior a 10 anos de idade.

Após 2013, os gráficos mostram tendência de queda nas taxas de incidência de MenC nas faixas etárias de 25 a 29 anos e 30 a 39 anos.

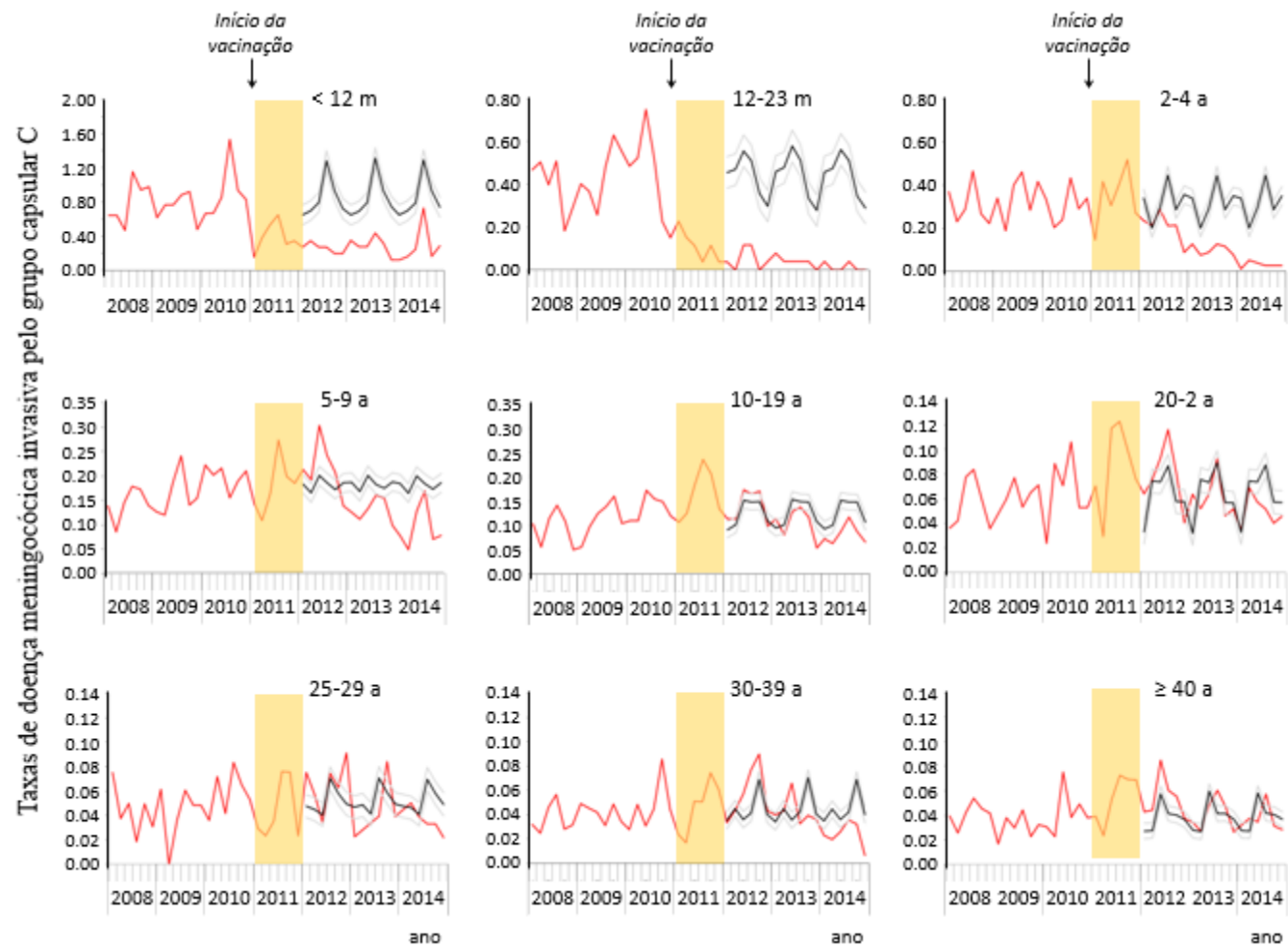


Figura 14 - Tendência das taxas de incidência bimensais de doença meningocócica pelo grupo capsular C observadas (linhas vermelhas) e previstas (linhas pretas) de acordo com as faixas etárias. Série temporal interrompida, Brasil exceto Salvador, janeiro de 2008 a dezembro de 2014. Os intervalos de confiança de 95% (linhas cinzas) foram mostrados apenas para o período pós-vacinal (2012 a 2014). A barra laranja representa o período de transição (ano de 2011), o qual foi excluído da série temporal para a análise. Observe a variação de escala no eixo y entre as diferentes faixas etárias.

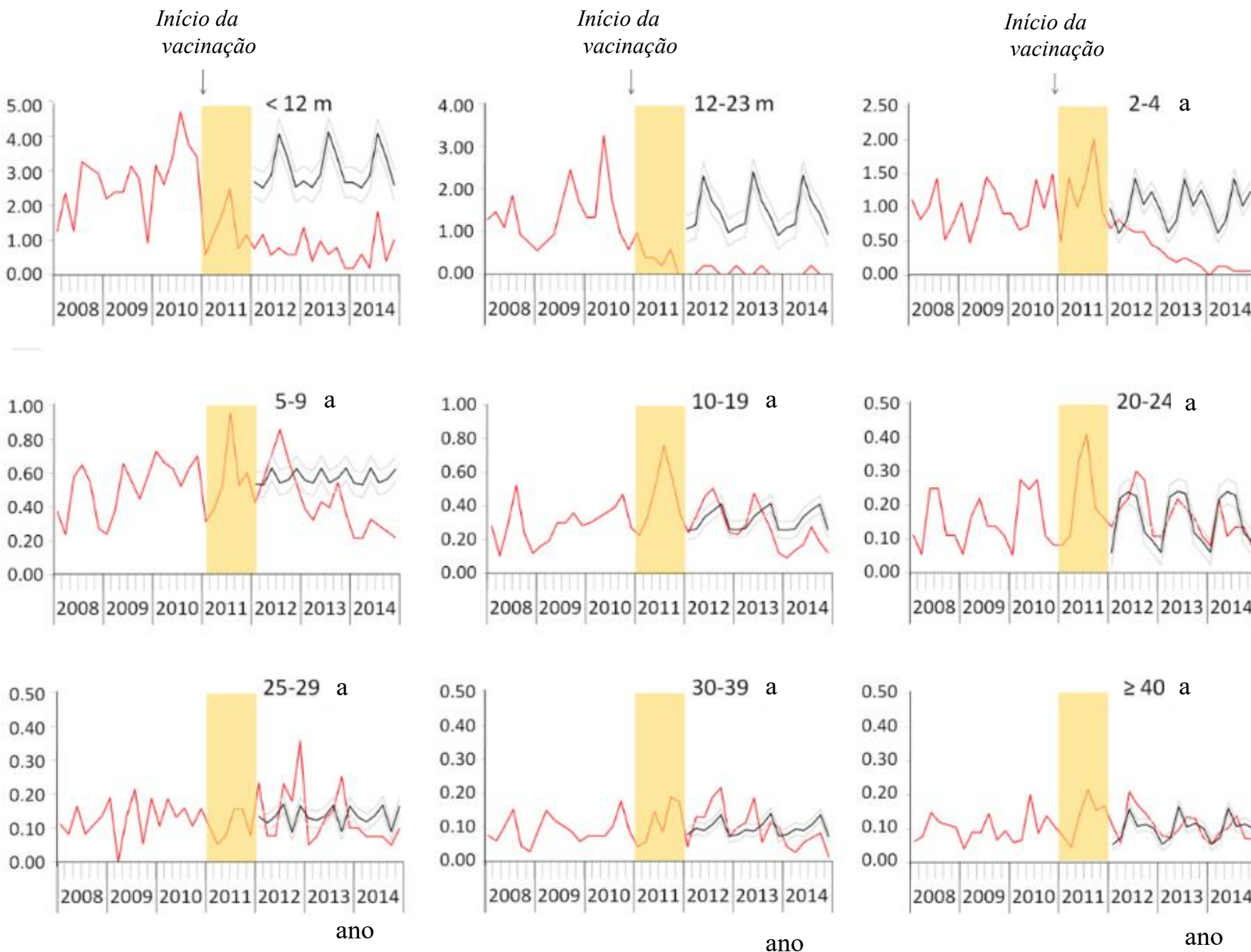


Figura 15 – Tendência das taxas de incidência bimensais de doença meningocócica pelo grupo capsular C observadas (linhas vermelhas) e previstas (linhas pretas) de acordo com as faixas etárias. Série temporal interrompida, estado de São Paulo, janeiro de 2008 a dezembro de 2014. Os intervalos de confiança de 95% (linhas cinzas) foram mostrados apenas para o período pós-vacinal (2012 a 2014).

5 DISCUSSÃO

Essa investigação mostrou que a implementação da MenC-V teve um impacto significativo em reduzir DM por MenC nas faixas etárias alvo da vacina, bem como na faixa etária de cinco a nove anos, indicando rebanho da vacina. Além do impacto da vacinação, esse achado certamente reflete a excelente cobertura vacinal no Brasil, que se situa acima de 95%. Conforme esperado, não houve impacto da vacinação contra MenC nas taxas de DM por outros grupos capsulares.

Apesar de ser o laboratório nacional de referência, o IAL recebeu amostras de apenas 4.505 (26,2%) casos dos casos reportados ao Sinan, fato que justifica a elevada frequência de casos sem informação de grupo capsular, mesmo após o *linkage* entre os bancos. Ao contrário, em Quebec/Canadá somente 8% dos casos de DM de 1997 a 2011 não foram confirmados laboratorialmente pelo fato de essas amostras não terem sido encaminhadas ao laboratório oficial (GILCA et al., 2012).

Diferentemente da Europa, onde atualmente predomina o MenB (MATTHEUS et al., 2015) e em países como a Argentina (GENTILE et al., 2015), o Brasil tem identificado o MenC de forma predominante, com 54,1% (7.217) do total de cepas isoladas de pacientes com diagnóstico de DM.

Dados sobre a tendência secular da DM na cidade de São Paulo (MORAES; BARATA, 2005) permitem concluir que a incidência da DM apresentou pequenas oscilações de 1906 a 2002 e foi surpreendida por quatro epidemias com intervalo médio de 22 anos entre elas (1920, 1945, 1971 e 1988). Essa variação temporal cíclica no período pré-vacinal, apesar do longo intervalo entre as epidemias, não se repetiu de 2008 a 2014, pois foram identificados pequenos surtos que não interferiram na prevalência de DM nos dados nacionais. Os casos notificados de surtos ocorridos em Salvador e no estado de São Paulo somam 123, representando 0,9% (123/13341) do total de casos de DM por MenC notificados por ano de 2010 a 2014. Assim, de 2008 a 2014, houve um período de estabilidade no geral, sem identificações de surtos que impactassem no número total de casos de DM, viabilizando a modelagem da série temporal.

A epidemiologia da DM no Brasil difere do observado na Inglaterra no período pré-vacinal, tendo em vista que a DM entre os ingleses teve característica bimodal, com taxas de 4,67 casos de MenC por 100.000 crianças de um a quatro anos de idade, 2,03 casos por 100.000 crianças de cinco a oito anos, 4,67 casos por 100.000 indivíduos de

nove a 14 anos e novo pico de 9,28 casos por 100.000 adolescentes de 15 a 17 anos (BALMER; BORROW; MILLER, 2002). No Brasil, observamos, no período pré-vacinal deste estudo, taxa de MenC de 4,59 casos por 100.000 crianças de um a quatro anos, 1,06 casos para 100.000 crianças de cinco a nove anos e 0,73 casos por 100.000 pessoas de 10 a 19 anos, destacando-se a ausência de pico entre adolescentes.

Em relação ao estado de portador de meningococo em nasofaringe, também se observa que os países do hemisfério norte há pico de prevalência entre os adolescentes, chegando a 23,7% aos 19 anos de idade (CHRISTENSEN et al., 2010). Assim, o detalhamento da distribuição dos carreadores em relação à faixa etária é de fundamental importância, porém há poucos estudos de prevalência no Brasil. Na pesquisa realizada em 2011/2012 em Embu das Artes/São Paulo, a prevalência de carreadores de meningococo aumentou de 6,1% (IC95% 3,8-9,4) em crianças com idade de um a quatro anos para 8,4% (IC95% 5,1-13) em crianças de cinco a nove anos e para 12,5% (IC95% 8,9-16,9) em adolescentes com idade de 10 a 19 anos, mas se reduziu para 9% (IC95% 5-14,9) em adultos de 20 a 24 anos; a proporção de carreadores de MenC foi maior entre adolescentes de 10 a 19 anos (30,5%, IC95% 16,2-48,1) (WECKX et al., 2015). Já estudo realizado em 2012 na cidade de Campinas/São Paulo em adolescentes de 11 a 19 anos, a prevalência geral de carreadores de meningococo foi de 9,9% (IC95% 8,3-11,8), com o MenC representando 13,3% (IC95% 7,8-20,7) (MORAES et al., 2015).

Apesar de a generalização dos resultados desses estudos de portador assintomático para todo o país ser limitada, somando-se ao fato de terem sido realizados no período pós-vacinal, é interessante notar que a prevalência de carreadores de 12,5% e 9,9% em adolescentes de 10 a 19 anos foi menor do que o pico de 23,7% para jovens de 19 anos observado em recente metanálise realizada em países da Europa e América do Norte (CHRISTENSEN et al., 2010). A vacinação contra MenC no Brasil provavelmente reflete o impacto da MenC-V em cepas locais de linhagens virulentas, incluindo o complexo ST-103 associado a surtos.

Análise multivariada de estudo realizado na Inglaterra em 1999 para compreender os fatores que predis põem adolescentes às maiores taxas de carreador de meningococo identificaram que frequentar *pubs*, beijar intimamente e fumar são fatores independentes e de forte associação com o risco de carrear meningococo, sugerindo que o comportamento social é mais importante do que a idade e o sexo nesse contexto, sendo, portanto, multifatorial (MACLENNAN et al., 2006).

Estudo realizado no Rio Grande do Sul/ Brasil em 2011 para avaliar prevalência de carreadores com idade de 20 a 60 anos identificou os seguintes fatores de risco para ser carreador assintomático: sexo masculino, trabalhar em bares e possuir mais do que duas pessoas morando no mesmo domicílio (GIOIA et al., 2015). No que se refere a comportamento e à cultura, é de conhecimento público que os estudantes de universidades europeias e americanas são mais expostos à dormitórios como moradia do que os estudantes brasileiros. Os EUA, inclusive, levam em consideração esse fator para a indicação da MenACWY-V em estudantes universitários (ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES, 2013).

Essas diferenças de dados de incidência de DM em adolescentes e carreadores de meningococo talvez possam também ser explicadas pela menor prevalência de tabagismo entre adolescentes e adultos jovens brasileiros, quando se compara com países desenvolvidos. No Brasil, em 2010, ano que a MenC-V foi introduzida no país, a prevalência de fumantes de 18 a 24 anos foi de 10,9% (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011) e 7,8% em 2014, quatro anos após a introdução da vacina (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015c). Entre as capitais, para indivíduos com idade acima de 18 anos, as maiores prevalências encontradas em 2010 foram em Rio Branco, Porto Alegre e São Paulo, com 20% de fumantes, ao passo que, em 2014, os maiores percentuais encontrados foram em Porto Alegre e São Paulo, com 16,4% e 14,1% de tabagistas, respectivamente (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011, 2015c).

Em contraste, o percentual de adultos fumantes no Reino Unido era de 27% e 39% em jovens de 16 a 19 anos e 20 a 24 anos em 1994, respectivamente, reduzindo para 20% em indivíduos de 16 a 19 anos e para 26% de 20 a 24 anos de idade em 2014 (ACTION ON SMOKING AND HEALTH, 2015), mais do que o dobro da prevalência entre os brasileiros na mesma faixa etária em 2014.

A prevalência de fumantes entre adultos jovens norte-americanos também é superior aos dados brasileiros, mesmo com a tendência de queda de 24,4% em 2005 (um ano antes da introdução da MenACWY-V) de 18 a 24 anos para 16,7% de idade em 2014 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015). No Canadá, em 2000 (um ano antes da introdução da MenC-V), a prevalência de tabagismo em adultos jovens de 15 a 24 anos situava-se sem torno de 6%, mas apresentou elevação acentuada até 2008, com cerca de 10% dos jovens de 15 a 19 anos e 15% dos indivíduos de 20 a 24 anos relatando tabagismo nos últimos 30 dias, com redução em 2013 para 5% de 15 a 19

anos de idade e 7% de 20 a 24 anos (REID et al., 2015), percentual inferior ao encontrado no Brasil em 2014.

Antes da introdução da MenC-V no PNI, a cidade de Salvador/Bahia vivenciou epidemia de DM pelo MenC, o que motivou campanha local de imunização em 2010 para pessoas com idade inferior a cinco anos e entre 10 e 24 anos. Avaliação da efetividade entre crianças com menos de cinco anos de idade mostrou redução da incidência de DM pelo MenC de 7,5 casos por 100.000 por ano entre 2008 e 2009 para 2,0 casos por 100.000 em 2011 (CARDOSO et al., 2012). Resultados de caso-controle conduzido concomitantemente mostraram efetividade geral da MenC-V de 98% (CARDOSO et al., 2015).

Considerando os dados de todo o Brasil, o presente estudo mostrou impacto com significância estatística da vacinação na faixa etária alvo, com redução de 92,3% (limite inferior do IC 95% 77,7) dos casos na faixa etária de 12 a 23 meses, 67,4% (limite inferior do IC 95% 42,5) em menores de 12 meses e 65,7% (limite inferior do IC 95% 28) em crianças de 2 a 4 anos. Esses números foram tão expressivos quanto o evidenciado na Inglaterra, que revelou queda de 66% dos casos de DM na faixa etária alvo após 13 anos do início rotineiro da vacinação (MARTIN et al., 2014), bem como os 51% de queda descritos após quatro anos de MenC-V na Alemanha (HELLENBRAND et al., 2013) e os 86% de redução da incidência de DM após 11 anos de MenC-V nos Países Baixos (BIJLSMA et al., 2014a).

Observou-se, também, que o impacto da vacinação com MenC-V no Brasil como um todo na faixa etária de 10 a 19 anos possivelmente reflete a vacinação em indivíduos de 10 a 24 anos de idade em Salvador durante a campanha em 2010.

Os dados do estado de São Paulo validam os resultados do Brasil, já que há maior qualidade da vigilância e as amostras paulistas representam 50,6% (1929/3811) do total de amostras recebidas pelo IAL, apesar de somente 21% da população brasileira residir no estado (IBGE, 2013).

O efeito rebanho na faixa etária de cinco a nove anos pode ser constatado devido o impacto da MenC-V de 24,7% nessa faixa etária (limite inferior do IC95% 22,9; $p=0,008$), e tendo em vista que cerca de 70% dessa população não recebeu MenC-V e a cidade de Salvador não vacinou essa faixa etária (CARDOSO et al., 2012).

De acordo com o SI-PNI, 71.432 crianças com idade de um a dois anos foram vacinadas com MenC-V em 2010 (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b). Essas

crianças teriam cinco anos de idade em 2014, representando somente 2% da população nessa faixa etária. Dificilmente esse impacto de 24,7% seria atribuído a essa população vacinada, reforçando a teoria de que houve efeito indireto de fato.

Em Salvador, houve rebanho nas faixas etárias de 25 a 29 anos, 30 a 39 anos e acima de 40 anos, o que também beneficiou a faixa etária não vacinada de cinco a nove anos de idade.

No estado de São Paulo, a pequena proporção de adolescentes de 10 a 19 anos vacinados em campanhas de bloqueio não foi suficiente para interferir na transmissão da doença entre os próprios adolescentes. Como esperado, essas vacinações de bloqueio apresentaram somente efeito direto e individual com redução de 14,3% dos casos (limite inferior do IC 95% 54,6; $p=0,185$).

Estudos anteriores tem reforçado a necessidade de se vacinar os adolescentes, a fim de controlar a DM invasiva na população (BORROW et al., 2013; VETTER et al., 2016). Isso porque os adolescentes são o segmento da população com as maiores taxas de portador assintomático, de modo que a obtenção de uma elevada cobertura de vacinação nesse grupo é necessária para maior efeito rebanho (VETTER et al., 2016). Também é relevante o fato de haver queda na efetividade da vacina para crianças vacinadas com o esquema primário, exigindo reforço (TROTTER et al., 2004). Contudo, esses estudos foram realizados em países industrializados, sendo provável que o impacto na população geral dependa das características locais, incluindo a carga da DM invasiva.

Estudo realizado no Reino Unido um ano após a introdução da MenC-V mostrou redução significativa do estado de portador de MenC entre adolescentes de 15 a 17 anos, de 0,45% em 1999 (período pré-vacinal) para 0,15% em 2000 ($p=0,0013$), período pós-vacinal (MAIDEN; STUART, 2002). Em contrapartida, observa-se maior prevalência de carreadores de MenC no Brasil, pois estudo recente (pós-vacinal) detectou prevalência de 9,9% de carreadores de meningococo em indivíduos de 11 a 19 anos de idade e 1,32% de carreadores de MenC, sendo o menor nível de educação fator independentemente associado ao alto risco de ser portador de meningococo [OR 2,14 (IC 95%: 1,11 - 4,12; $p=0,022$)] (MORAES et al., 2015). Esse estudo também identificou prevalência semelhante entre as três faixas etárias avaliadas: 11 a 13 anos, 14 a 16 anos e 17 a 19 anos.

Metanálise publicada em 2010, que reuniu dados de carreador de meningococo específicos por faixa etária de 89 estudos transversais, revelou que o estado de portador

não é linear por idade, aumentando de 7,7% aos 10 anos para 23,7% em jovens de 19 anos, antes de iniciar queda em adultos (CHRISTENSEN et al., 2010). Assim, a prevalência de portador de meningococo no Brasil é inferior à observada nos demais países. Mas, quando se avalia estado de portador de MenC, os dados brasileiros são mais expressivos, pois não se vacinou os adolescentes.

Com base nas taxas de carreador de meningococo na Europa (DOMÍNGUEZ et al., 2001; PAVLOPOULOU et al., 2004; BOGAERT et al., 2005), países que realizam campanha de *catch-up* maximizam o rebanho dos programas de vacinação incluindo os adolescentes (TROTTER; GAY; EDMUNDS, 2005; TROTTER; RAMSAY, 2007).

O sucesso da introdução da MenC-V no Reino Unido na redução da taxa de incidência de MenC é atribuído ao efeito combinado da eficácia da vacina contra a doença e contra o estado de portador. Os programas de imunização que incluem campanhas de *catch-up* em crianças e adolescentes são reconhecidos por propiciarem efeito adicional na redução da doença entre os indivíduos não vacinados, ou seja, possibilitam o efeito rebanho (MORAES et al., 2015). A imunização de adolescentes e adultos jovens reduz as taxas de carreador entre os vacinados, possibilitando a prevenção da transmissão de meningococo e, por consequência, sua aquisição por outros indivíduos (TROTTER; GAY; EDMUNDS, 2005; MAIDEN et al., 2008; TROTTER et al., 2008; TROTTER; MAIDEN, 2014).

Estudo italiano também favorece a inclusão de *catch-up*, pois não houve rebanho no esquema vacinal inicial, que se resumia à dose única no décimo segundo mês de vida. Porém, ao se realizar *catch-up* entre um e quatro anos de idade, houve maior redução dos casos de DM por MenC entre os não vacinados (DE WAURE et al., 2016).

A interpretação dos nossos resultados depende do conhecimento de que não ocorreram eventos grandes durante a introdução da MenC-V, os quais poderiam representar teoria alternativa para explicar as mudanças nas taxas de DM invasivas aqui observadas. Não se tem conhecimento de alterações sobre os esforços para se notificar casos de meningococo ou do emprego de práticas que poderiam afetar os resultados. Essa afirmação é corroborada pelo fato de que as taxas de notificação de DM devido aos outros grupos capsulares manteve-se praticamente inalterada ao longo do período estudado. Mesmo que o teste da PCR para identificação de meningococo tenha sido introduzido no Brasil em 2007 e seu emprego tem sido crescente desde então, ele ainda é limitado a um número reduzido de cidades em um pequeno número de estados (SALGADO et al., 2013).

Além disso, todos os casos suspeitos devem ter amostras de LCR ou de sangue enviados para a cultura e identificação de espécies, mesmo para os locais onde a PCR é disponível.

A experiência atual do calendário de MenC-V no Brasil também pode disponibilizar dados epidemiológicos essenciais para as políticas de vacinação dos países vizinhos, mesmo que tenha sido descrito que as informações de epidemiologia de DM invasiva é inconsistente e não uniforme nos países da América Latina (RÜTTIMANN et al., 2014). Em contraste com o observado em outros países (BACCARINI et al., 2013; CASTELBLANCO; LEE; HASBUN, 2014), este estudo mostrou diferenças na distribuição etária de DM invasiva, tendo em vista que o pico secundário de doença não foi detectado entre os adolescentes.

Nosso trabalho tem algumas limitações, pois os efeitos da vacinação após o licenciamento são avaliados por meio de estudos observacionais, os quais podem apresentar vieses e confundimento pela ausência de alocação aleatória e mascaramento que são controlados nos ensaios clínicos randomizados pré-licenciamento de uma vacina (CHEN; ORENSTEIN, 1996). Assim, toda vigilância passiva tende a gerar dados incompletos, já que os casos notificados não são randômicos (CHEN; ORENSTEIN, 1996). Apesar de o Brasil possuir um sistema de vigilância de meningites bem estabelecido, a utilização somente de registros de notificação passiva como fonte de dados para avaliar o impacto da vacinação pode trazer outras limitações, que incluem variabilidade na completitude dos dados e menor precisão de captura de casos de meningococo ao longo do tempo. Portanto, a vinculação entre os dois bancos de dados estudados complementam os achados e fornecem informações relevantes de DM invasiva e DM pelo MenC.

Em relação à tecnologia de *linkage* de duas grandes bases de dados para avaliação do impacto da vacina, sabe-se que os chamados “Big Data” tem sido utilizados em estudos de vigilância epidemiológica de forma promissora, com o objetivo de aprimorar o planejamento de intervenções em saúde pública (FUNG; TSE; FU, 2015), apesar de a vigilância passiva poder gerar dados incompletos. Ainda nesse sentido, nota-se a subutilização das bases do IAL no Brasil, que possui informações fundamentais para completitude dos dados laboratoriais do Sinan. Dos estudos sobre o efeito da MenC-V no Brasil, somente Tauil e colaboradores (2014) realizaram *linkage* entre o sistema de notificação e o laboratório. Acreditamos que a vinculação das bases do Sinan e IAL aumentou significativamente a acurácia dos nossos dados, já que resultou não somente da

incorporação de dados laboratoriais de casos confirmados do IAL ao Sinan, mas também de dados de sorogrupagem e exclusão de registros duplicados. Mesmo que erros no procedimento de *linkage* tenham ocorrido e casos de DM invasiva não tenham sido computados em ambas as bases, isso provavelmente estaria distribuído nos períodos pré e pós-vacinação, não interferindo na avaliação do efeito da vacina.

Em conclusão, constatamos que imunização de crianças sem *catch-up* foi capaz de induzir proteção rebanho em crianças de cinco a nove anos de idade após quatro anos do início de vacinação de rotina. A supervisão contínua do DM invasiva é necessária para saber se o impacto direto da vacinação com MenC-V vai diminuir e se a proteção de rebanho vai persistir por um longo período de tempo no Brasil. A epidemiologia local de portadores assintomáticos e de doença deve direcionar os países na decisão sobre a melhor estratégia vacinal.

6 CONCLUSÕES

1. No Brasil como um todo, houve redução estatisticamente significativa nas taxas de incidência de MenC por 100.000 habitantes em todas as faixas etárias de menores de 12 meses a 19 anos e na faixa etária de 25 a 29 anos de idade. A redução foi mais proeminente em crianças de 12 a 23 meses com 92,3% menos casos (limite inferior do IC 95% 77,7%, $p=0,000$), prevenindo 189 casos de MenC.

2. O MenC foi identificado em 7.217 (54,1%) dos casos de DM invasiva e 5.106 (38,3%) foram devido a outros grupos capsulares. Dentre esses, a DM por MenB teve o maior número de casos (1820; 13,6%), seguido de MenW (594; 4,5%). No período pré-vacinal, as maiores taxas de incidência ocorreram em menores de 12 meses e não foi observado pico em adolescentes.

3. No cenário Brasil exceto Salvador, houve impacto estatisticamente significativo da MenC-V nas faixas etárias alvo do PNI com redução de 67,2% dos casos em menores de 12 meses (limite inferior do IC95% 43,00, $p=0,000$), 92% de 12 a 23 meses (limite inferior do IC95% 77,30, $p=0,000$), 64,6% de dois a quatro anos (limite inferior do IC95% 24,60, $p=0,000$) e efeito indireto na faixa etária de cinco a nove anos de idade, com redução de 19,2% dos casos anos (limite inferior do IC95% 9,50, $p=0,039$).

4. Na cidade de Salvador, observou-se redução importante dos casos de MenC nas faixas etárias alvo das campanhas (menores de cinco anos de idade, 10 a 19 anos, 20 a 24 anos) e efeito rebanho nas faixas de cinco a nove anos de idade (com nenhum caso observado em 2014), 25 a 29 anos, 30 a 39 anos e idade superior a 40 anos.

5. No estado de São Paulo, houve impacto estatisticamente significativo da MenC-V nas faixas etárias alvo do PNI com redução de 76,0% dos casos em menores de 12 meses (limite inferior do IC95% 49,10, $p=0,000$), 96,10% de 12 a 23 meses (limite inferior do IC95% 84,30, $p=0,000$), 68,1% de dois a quatro anos (limite inferior do IC95% 20,50, $p=0,000$) e efeito indireto na faixa etária de cinco a nove anos de idade, com redução de 25% dos casos (limite inferior do IC95% 19,50, $p=0,005$).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após trabalhar com a limpeza e posterior vinculação de bases de dados tão volumosas, constatamos diversas falhas de digitação e de completitude da ficha de notificação de meningites do Sinan e dados laboratoriais do IAL, além de casos registrados nos bancos mais de uma vez, o que exigiu a elaboração de complexo *script* para limpeza do banco, bem como extensas e sucessivas limpezas manuais, com exclusão de mais de oito mil casos duplicados. Assim, pode-se afirmar que as decisões de políticas públicas de vacinação no Brasil não podem ser baseadas somente nos dados do Sinan, pois o *linkage* aumentou significativamente a acurácia dos dados, já que esse aumento resultou não somente da incorporação de dados laboratoriais de casos confirmados do IAL ao Sinan, mas também de dados de sorogrupagem e exclusão de registros duplicados.

Também observamos que há grande oportunidade de melhoria para os dados de sorogrupagem de meningococo do país, já que o envio de cepas ao IAL pelos laboratórios brasileiros ainda é tímido.

Como sugestão, recomendaríamos reorganização de alguns pontos da ficha do Sinan, pois campos muito próximos uns dos outros para a inserção de datas facilita o erro, podendo gerar dados conflitantes e demandar tempo considerável para a limpeza do banco. Quanto à base de dados do IAL, seria interessante enriquecer os dados de identificação, pois a limitação dos identificadores em alguns casos determinou a exclusão de registros.

REFERÊNCIAS

ABAD, R.; LÓPEZ, E. L.; DEBBAG, R.; VÁZQUEZ, J. A. Serogroup W Meningococcal Disease: Global Spread and Current Affect on the Southern Cone in Latin America. **Epidemiology and Infection**, v. 142, n. 12, p. 2461–2470, 2014.

ACTION ON SMOKING AND HEALTH. **Smoking Statistics**. London: Action on Smoking and Health (ASH), 2015.

ADA, G. Vaccines and vaccination. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 14, p. 1042–1053, 2001.

ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES. Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2013. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 3, p. 191–199, 2013.

AFONSO, E. T.; MINAMISAVA, R.; BIERRENBACH, A. L.; ESCALANTE, J. J. C.; ALENCAR, A. P.; DOMINGUES, C. M.; MORAIS-NETO, O. L.; TOSCANO, C. M.; ANDRADE, A. L. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 4, p. 589–597, 2013.

ALFONSO, M. F.; PERALTA, J. G. de; LEYVA, F. O.; RIVERÓN, M. C.; AGUILERA, R. N. Impacto de la vacuna antimeningocócica cubana en la morbilidad y mortalidad por enfermedad meningocócica. **Correo Científico Médico Holguín**, v. 12, n. 4, 2008.

ALI, A.; JAFRI, R. Z.; MESSONNIER, N.; TEVI-BENISSAN, C.; DURRHEIM, D.; ESKOLA, J.; FERMON, F.; KLUGMAN, K. P.; RAMSAY, M.; SOW, S.; ZHUJUN, S.; BHUTTA, Z.; ABRAMSON, J. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. **Pathogens and Global Health**, v. 108, n. 1, p. 11–20, 2014.

ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565–576, 2015.

APICELLA, M. A. *Neisseria meningitidis*. In: **Mandell, Douglas and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases**. 7. ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2009. 2p. 2737–2752.

ASHTON, F. E.; RYAN, A.; DIENA, B.; JENNINGS, H. J. A new serogroup (L) of *Neisseria meningitidis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 17, n. 5, p. 722–727, 1983.

AVENT, S. R. **Time series analysis**. Disponível em: <<http://userwww.sfsu.edu/efc/classes/biol710/timeseries/TimeSeriesAnalysis.html>>. Acesso em: 11 set. 2015.

AZEVEDO, L. C. P.; TOSCANO, C. M.; BIERRENBACH, A. L. Bacterial meningitis in Brazil: baseline epidemiologic assessment of the decade Prior to the introduction of pneumococcal and meningococcal vaccines. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. 4–11, 2013.

BACCARINI, C.; TERNOUTH, A.; WIEFFER, H.; VYSE, A. The changing epidemiology of meningococcal disease in North America 1945-2010. **Human Vaccines**

& Immunotherapeutics, v. 9, n. 1, p. 162–171, 2013.

BALMER, P.; BORROW, R.; MILLER, E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. **Journal of Medical Microbiology**, v. 51, n. 9, p. 717–722, 2002.

BASTA, N. E.; STUART, J. M.; NASCIMENTO, M. C.; MANIGART, O.; TROTTER, C.; HASSAN-KING, M.; CHANDRAMOHAN, D.; SOW, S. O.; BERTHE, A.; BEDRU, A.; TEKLETSION, Y. K.; COLLARD, J. M.; JUSOT, J. F.; DIALLO, A.; BASSÉNE, H.; DAUGLA, D. M.; GAMOUGAM, K.; HODGSON, A.; FORGOR, A. a.; OMOTARA, B. a.; GADZAMA, G. B.; WATKINS, E. R.; REBBETTS, L. S.; DIALLO, K.; WEISS, N. S.; HALLORAN, M. E.; MAIDEN, M. C. J.; GREENWOOD, B. Methods for identifying *Neisseria meningitidis* carriers: a multi-center study in the African meningitis belt. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. 6–11, 2013.

BECHINI, A.; LEVI, M.; BOCCALINI, S.; TISCIONE, E.; BALOCCHINI, E.; CANESSA, C.; AZZARI, C.; BONANNI, P. Impact on disease incidence of a routine universal and catch-up vaccination strategy against *Neisseria meningitidis* C in Tuscany, Italy. **Vaccine**, v. 30, n. 45, p. 6396–6401, 2012.

BETTINGER, J. A.; SCHEIFELE, D. W.; HALPERIN, S. A.; KELLNER, J. D.; VANDERKOOI, O. G.; SCHRYVERS, A.; DE SERRES, G.; ALCANTARA, J. Evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccine programs in Canadian children: interim analysis. **Vaccine**, v. 30, n. 27, p. 4023–4027, 2012.

BETTINGER, J. a; SCHEIFELE, D. W.; LE SAUX, N.; HALPERIN, S. a; VAUDRY, W.; TSANG, R. The impact of childhood meningococcal serogroup C conjugate vaccine programs in Canada. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 28, n. 3, p. 220–224, 2009.

BIJLSMA, M. W.; BEKKER, V.; BROUWER, M. C.; SPANJAARD, L.; VAN DE BEEK, D.; VAN DER ENDE, A. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960-2012: an analysis of national surveillance data. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 9, p. 805–812, 2014a.

BIJLSMA, M. W.; BROUWER, M. C.; SPANJAARD, L.; VAN DE BEEK, D.; VAN DER ENDE, A. A decade of herd protection after introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccination. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 2, p. 1216–1221, 2014b.

BOGAERT, D.; HERMANS, P.; BOELEN, H.; SLUIJTER, M.; LUIJENDIJK, A.; RUMKE, H. C.; KOPPEN, S.; VAN BELKUM, A.; DE GROOT, R.; VERBRUGH, H. a. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in healthy Dutch children. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 6, p. 899–902, 2005.

BORROW, R.; ABAD, R.; TROTTER, C.; VAN DER KLIS, F. R. M.; VAZQUEZ, J. A. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. **Vaccine**, v. 31, n. 41, p. 4477–4486, 2013.

BRANHAM, S. E. Serological relationships among meningococci. **Bacteriological Reviews**, v. 17, n. 3, p. 175–188, 1953.

BRASIL. Introdução da vacina meningocócica C conjugada no calendário de vacinação da criança. p. 18, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de vigilância epidemiológica/ministério da saúde, secretaria de vigilância em saúde,

departamento de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel 2010: vigilância de fatores de risco para doenças crônicas por inquérito telefônico**. 1. ed. Brasília: Secretaria de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde, 2011. v. 1

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DATASUS-Departamento de Informática do SUS**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/cpniuf.def>>. Acesso em: 4 jan. 2016a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI)**. Disponível em: <http://pni.datasus.gov.br/inf_estatistica_cobertura.asp>. Acesso em: 4 abr. 2015b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel 2014: vigilância de fatores de risco para doenças crônicas por inquérito telefônico**. 1. ed. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde, 2015c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº204, de 17 de fevereiro de 2016. Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional**. Diário Oficial da União, 2016.

BROOME, C. V. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 18 Suppl A, p. 25–34, 1986.

CANO, R.; LARRAURI, A.; MATEO, S.; ALCALÁ, B.; SALCEDO, C.; VÁZQUEZ, J. A. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. **Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles**, v. 9, n. 7, p. 11–15, 2004.

CARDOSO, C. W.; PINTO, L. L. S.; REIS, M. G.; FLANNERY, B.; REIS, J. N. Impact of vaccination during an epidemic of serogroup C meningococcal disease in Salvador, Brazil. **Vaccine**, v. 30, n. 37, p. 5541–5546, 2012.

CARDOSO, C. W.; RIBEIRO, G. S.; REIS, M. G.; FLANNERY, B.; REIS, J. N. Effectiveness of Meningococcal C conjugate vaccine in Salvador, Brazil: a case-control study. **PLoS ONE**, v. 10, n. 4, p. e0123734, 2015.

CARO, J. J.; MÖLLER, J.; GETSIOS, D.; COUDEVILLE, L.; EL-HADI, W.; CHEVAT, C.; NGUYEN, V. H.; CARO, I. Invasive meningococcal disease epidemiology and control measures: a framework for evaluation. **BMC Public Health**, v. 7, n. 1, p. 130, jan. 2007.

CASTELBLANCO, R. L.; LEE, M.; HASBUN, R. Epidemiology of Bacterial Meningitis in the USA from 1997 to 2010: A Population-Based Observational Study. **The Lancet Infectious diseases**, v. 14, n. 9, p. 813–819, 2014.

CAUGANT, D. A. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica**, v. 106, n. 5, p. 505–525, 1998.

CAUGANT, D. A. Genetics and evolution of *Neisseria meningitidis*: importance for the epidemiology of meningococcal disease. **Infection, Genetics and Evolution**, v.

8, n. 5, p. 558–565, 2008.

CAUGANT, D. a.; MAIDEN, M. C. J. Meningococcal carriage and disease-population biology and evolution. **Vaccine**, v. 27, n. 35, p. B64–B70, 2009.

CAUGANT, D. A.; TZANAKAKI, G.; KRIZ, P. Lessons from meningococcal carriage studies. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 31, n. 1, p. 52–63, 2007.

CDC. **Meningococcal disease in other countries**. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/meningococcal/global.html>>. Acesso em: 7 set. 2015.

CDC. Meningococcal disease. In: HAMBORSKY, J.; KROGER, A.; WOLFE, C. (Ed.). **Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases**. 13. ed. Washington D.C.: Washington D.C. Public Health Foundation, 2015. p. 231–246.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Current Cigarette Smoking Among Adults—United States, 2005–2014. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 64, n. 44, p. 1233–1240, 2015.

CHEN, R. T.; ORENSTEIN, W. a. Epidemiologic methods in immunization programs. **Epidemiologic Reviews**, v. 18, n. 2, p. 99–117, 1996.

CHRISTENSEN, H.; MAY, M.; BOWEN, L.; HICKMAN, M.; TROTTER, C. L. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 12, p. 853–861, 2010.

CHRISTIANSEN, C. F.; PEDERSEN, L.; SORENSEN, H. T.; ROTHMAN, K. J. Methods to assess seasonal effects in epidemiological studies of infectious diseases—exemplified by application to the occurrence of meningococcal disease. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 10, p. 963–969, 2012.

CLAUS, H.; MAIDEN, M. C. J.; WILSON, D. J.; MCCARTHY, N. D.; JOLLEY, K. A.; URWIN, R.; HESSLER, F.; FROSCHE, M.; VOGEL, U. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. **The Journal of infectious diseases**, v. 191, n. 8, p. 1263–1271, 2005.

COHN, A. C.; MACNEIL, J. R.; CLARK, T. A.; ORTEGA-SANCHEZ, I. R.; BRIERE, E. Z.; MEISSNER, H. C.; BAKER, C. J.; MESSONNIER, N. E.; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 62, n. RR-2, p. 1–32, 2013.

COUTINHO, M. Princípios de epidemiologia clínica aplicada à cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, n. 2, p. 109–116, 1998.

DAUGLA, D. M.; GAMI, J. P.; GAMOUGAM, K.; NAIBEL, N.; MBAINADJI, L.; NARBÉ, M.; TORALTA, J.; KODBESSE, B.; NGADOUA, C.; COLDIRON, M. E.; FERMON, F.; PAGE, a. L.; DJINGAREY, M. H.; HUGONNET, S.; HARRISON, O. B.; REBBETTS, L. S.; TEKLETSION, Y.; WATKINS, E. R.; HILL, D.; CAUGANT, D. a.; CHANDRAMOHAN, D.; HASSAN-KING, M.; MANIGART, O.; NASCIMENTO, M.; WOUKEU, A.; TROTTER, C.; STUART, J. M.; MAIDEN, M. C. J.; GREENWOOD, B. M. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. **The Lancet**, v. 383, n. 9911, p. 40–47, 2014.

DAVEY, H. M.; MUSCATELLO, D. J.; WOOD, J. G.; SNELLING, T. L.; FERSON, M. J.; MACARTNEY, K. K. Impact of high coverage of monovalent human rotavirus vaccine on Emergency Department presentations for rotavirus gastroenteritis. **Vaccine**, v. 33, n. 14, p. 1726–1730, 2015.

DE GREEFF, S. C.; DE MELKER, H. E.; SPANJAARD, L.; SCHOULS, L. M.; VAN DER ENDE, A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 25, n. 1, p. 79–80, jan. 2006.

DE LEMOS, A. P. S.; YARA, T. Y.; GORLA, M. C. O.; DE PAIVA, M. V.; DE SOUZA, A. L.; GONÇALVES, M. I. C.; DE ALMEIDA, S. C. G.; DO VALLE, G. R. F.; SACCHI, C. T. Clonal distribution of invasive *Neisseria meningitidis* serogroup C strains circulating from 1976 to 2005 in greater São Paulo, Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 4, p. 1266–1273, 2007.

DE OLIVEIRA, L. H.; GIGLIO, N.; CIAPPONI, A.; GARCÍA MARTÍ, S.; KUPERMAN, M.; SANWOGOU, N. J.; RUIZ-MATUS, C.; MARINHO DE SOUSA, M. F. Temporal trends in diarrhea-related hospitalizations and deaths in children under age 5 before and after the introduction of the rotavirus vaccine in four Latin American countries. **Vaccine**, v. 31 Suppl 3, p. C99-108, 2013.

DE WALSH, P.; DECEUNINCK, G.; BOULIANNE, N.; DE SERRES, G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. **JAMA**, v. 292, n. 20, p. 2491–2494, 2004.

DE WAURE, C.; MIGLIETTA, A.; NEDOVIC, D.; MEREU, G.; RICCIARDI, W. Reduction in *Neisseria meningitidis* infection in Italy after Meningococcal C conjugate vaccine introduction: a time trend analysis of 1994-2012 series. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 12, n. 2, p. 467–473, 2016.

DIALLO, K.; TROTTER, C.; TIMBINE, Y.; TAMBOURA, B.; SOW, S. O.; ISSAKA, B.; DANO, I. D.; COLLARD, J.; DIENG, M.; DIALLO, A.; MIHRET, A.; ALI, O. A.; ASEFFA, A.; QUAYE, S. L.; BUGRI, A.; OSEI, I.; GAMOUGAM, K.; MBAINADJI, L.; DAUGLA, D. M.; GADZAMA, G.; SAMBO, Z. B.; OMOTARA, B. A.; BENNETT, J. S.; REBBETTS, L. S.; WATKINS, E. R.; NASCIMENTO, M.; WOUKEU, A.; MANIGART, O.; BORROW, R.; STUART, J. M.; GREENWOOD, B. M.; MAIDEN, M. C. J. Pharyngeal carriage of *Neisseria* species in the African meningitis belt. **Journal of Infection**, n. March, p. 1–10, mar. 2016.

DÍEZ-DOMINGO, J.; CANTARINO, M. V. P.; TORRENTÍ, J. M. B.; SANSANO, M. I. Ú.; ROSICH, A. J.; MERINO, A. H.; DE MIGUEL, A. G.; GONZÁLEZ, J. B.; MARCOS, M. D. A randomized, multicenter, open-Label clinical trial to assess the immunogenicity of a meningococcal C vaccine booster dose administered to children aged 14 to 18 months. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 29, n. 2, p. 148–152, fev. 2010.

DING, S. Q.; YE, R. E.; ZHANG, H. C. Three new serogroups of *Neisseria meningitidis*. **Journal of Biological Standardization**, v. 9, n. 3, p. 307–315, 1981.

DOMÍNGUEZ, a; CARDEÑOSA, N.; IZQUIERDO, C.; SÁNCHEZ, F.; MARGALL, N.; VÁZQUEZ, J. a; SALLERAS, L. Prevalence of *Neisseria meningitidis* carriers in the school population of Catalonia, Spain. **Epidemiology and Infection**, v. 127, n. 3, p. 425–433, 2001.

EVANS, J. H.; ARTENSTEIN, M. S.; HUNTER, D. H. Prevalence of meningococcal serogroups and description of three new groups. **American Journal of Epidemiology**, v. 87, n. 3, p. 643–646, 1968.

FEIKIN, D. R.; SCOTT, J. A. G.; GESSNER, B. D. Use of vaccines as probes to define disease burden. **The Lancet**, v. 383, n. 9930, p. 1762–1770, 2014.

FINDLOW, J.; BORROW, R.; SNAPE, M. D.; DAWSON, T.; HOLLAND, A.; JOHN, T. M.; EVANS, A.; TELFORD, K. L.; YPMA, E.; TONEATTO, D.; OSTER, P.; MILLER, E.; POLLARD, A. J. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 10, p. 1127–1137, 2010.

FOLARANMI, T.; RUBIN, L.; MARTIN, S. W.; PATEL, M.; MACNEIL, J. R.; CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥ 10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 64, n. 22, p. 608–612, 2015.

FUERTE, E. I.; HENRY, B.; MARRA, F.; WONG, H.; PATRICK, D. M. Trends in antibiotic utilization in Vancouver associated with a community education program on antibiotic use. **Canadian Journal of Public Health**, v. 101, n. 4, p. 304–308, 2010.

FUNG, I. C.-H.; TSE, Z. T. H.; FU, K.-W. Converting Big Data into public health. **Science**, v. 347, n. 6222, p. 620, 2015.

GARRIDO-ESTEPA, M.; LEÓN-GÓMEZ, I.; HERRUZO, R.; CANO, R. Changes in meningococcal C epidemiology and vaccine effectiveness after vaccine introduction and schedule modification. **Vaccine**, v. 32, n. 22, p. 2604–2609, 2014.

GARRIDO-ESTEPA, M.; NUÑEZ, O. G.; LEÓN-GÓMEZ, I.; CANO, R.; HERRUZO, R. Meningococcal C conjugate age-dependant long-term loss of effectiveness. **Vaccine**, v. 33, n. 19, p. 2221–2227, 2015.

GENTILE, A.; BAKIR, J.; AGOSTI, M. R.; ENSINCK, G.; ABATE, H.; GANE, A. G.; ITURRES, A. S.; EFRON, A.; REGUEIRA, M.; RÜTTIMANN, R.; MENINGITIS WORKING GROUP. **Meningococcal disease incidence in Argentina: three years of pediatric hospital-based sentinel surveillance. 9th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases.** Rio de Janeiro, 2015.

GILCA, R.; DECEUNINCK, G.; LEFEBVRE, B.; TSANG, R.; AMINI, R.; GILCA, V.; DOUVILLE-FRADET, M.; MARKOWSKI, F.; DE WALS, P. The changing epidemiology of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1991-2011: potential implications of emergence of new strains. **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, p. 1–9, 2012.

GIOIA, C. A. C.; DE LEMOS, A. P. S.; GORLA, M. C. O.; MENDOZA-SASSI, R. A.; BALLESTER, T.; GROLL, A. Von; WEDIG, B.; GONC, L.; ETHUR, N. D. V.; BRAGANÇA, L.; SILVA, P. E. A. da. Detection of *Neisseria meningitidis* in asymptomatic carriers in a university hospital from Brazil. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 47, n. 4, p. 322–327, 2015.

GOLDBLATT, D. Recent developments in bacterial conjugate vaccines. **Journal of Medical Microbiology**, v. 47, n. 7, p. 563–567, 1998.

GORLA, M. C. O.; DE LEMOS, A. P. S.; QUARESMA, M.; VILASBOAS, R.;

MARQUES, O.; DE SÁ, M. U.; OGASSAVARA, C. T.; BRANDILEONE, M. C. D. C.; HARRISON, L. H.; DIAS, J. Phenotypic and molecular characterization of serogroup C *Neisseria meningitidis* associated with an outbreak in Bahia, Brazil. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 30, n. 2, p. 56–59, 2012.

GOTSCHLICH, E. C.; GOLDSCHNEIDER, I.; ARTENSTEIN, M. S. Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 129, n. 6, p. 1385–1395, 1969.

GRUNDY, E. **Demography and public health**. 1. ed. Oxford: Oxford Textbook of Public Health: Oxford University Press, 2009.

GUNARATNAM, P.; MASSEY, P.; DURRHEIM, D.; TORVALDSEN, S. Invasive meningococcal disease in elderly people, New South Wales, Australia, 1993 to 2012. **Western Pacific Surveillance and Response Journal**, v. 4, n. 4, p. 4–10, 11 abr. 2013.

HALLAL, A. L. C.; GOTLIEB, S. L. D.; LATORRE, M. do R. D. de O. Evolução da mortalidade por neoplasias malignas no Rio Grande do Sul, 1979-1995. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, n. 3, p. 168–177, 2001.

HALPERIN, S. a.; BETTINGER, J. a.; GREENWOOD, B.; HARRISON, L. H.; JELFS, J.; LADHANI, S. N.; MCINTYRE, P.; RAMSAY, M. E.; SÁFADI, M. a P. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. **Vaccine**, v. 30, n. SUPPL. 2, p. B26–B36, 2012.

HANQUET, G.; DUCOFFRE, G.; VERGISON, A.; NEELS, P.; SABBE, M.; VAN DAMME, P.; VAN HERCK, K. Impact of rotavirus vaccination on laboratory confirmed cases in Belgium. **Vaccine**, v. 29, n. 29–30, p. 4698–4703, 2011a.

HANQUET, G.; LERNOUT, T.; VERGISON, A.; VERHAEGEN, J.; KISSLING, E.; TUERLINCKX, D.; MALFROOT, A.; SWENNEN, B.; SABBE, M. Impact of conjugate 7-valent vaccination in Belgium: addressing methodological challenges. **Vaccine**, v. 29, n. 16, p. 2856–2864, 2011b.

HANQUET, G.; VALENCIANO, M.; SIMONDON, F.; MOREN, A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. **Vaccine**, v. 31, n. 48, p. 5634–5642, 2013.

HELLENBRAND, W.; ELIAS, J.; WICHMANN, O.; DEHNERT, M.; FROSCHE, M.; VOGEL, U. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Germany, 2002–2010, and impact of vaccination with meningococcal C conjugate vaccine. **Journal of Infection**, v. 66, n. 1, p. 48–56, 2013.

HERNÁNDEZ, J. Q.; DOMÍNGUEZ, L. Q.; MURCIA, P. R. G. Impacto de la inmunización en la morbilidad por meningoencefalitis bacteriana a *Meningococo* B-C y a *Haemophilus influenzae* grupo b. Provincia de Matanzas, 2000-2008. **Revista Médica Electrónica**, v. 34, n. 2, 2012.

HOLMES, E. C.; URWIN, R.; MAIDEN, M. C. The influence of recombination on the population structure and evolution of the human pathogen *Neisseria meningitidis*. **Molecular Biology and Evolution**, v. 16, n. 6, p. 741–749, 1999.

HOWE, G. R. Use of computerized record linkage in cohort studies. **Epidemiologic Reviews**, v. 20, n. 1, p. 112–121, 1998.

IBGE. **Sinopse do censo demográfico: 2010/IBGE** Rio de Janeiro, 2011. .

IBGE. **Estimativas da população residente com data de referência 1o de julho de 2013 enviadas para o TCU em 31/10/2013.** Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2013/estimativa_tcu.shtm>. Acesso em: 23 abr. 2015.

ISER, B. P. M.; LIMA, H. C. A. V.; DE MORAES, C.; DE ALMEIDA, R. P. A.; WATANABE, L. T.; ALVES, S. L. A.; LEMOS, A. P. S.; GORLA, M. C. O.; GONÇALVES, M. G.; DOS SANTOS, D. A.; SOBEL, J. Outbreak of *Neisseria Meningitidis* C in Workers at a Large Food-Processing Plant in Brazil: Challenges of Controlling Disease Spread to the Larger Community. **Epidemiology and Infection**, v. 140, n. 5, p. 906–915, 2011.

JEPPESSEN, C. a.; SNAPE, M. D.; ROBINSON, H.; GOSSGER, N.; JOHN, T. M.; VOYSEY, M.; LADHANI, S.; OKIKE, I. O.; OESER, C.; KENT, A.; OLIVER, J.; TAYLOR, P.; MORALES-AZA, B.; CLARKE, S. C.; CASEY, M.; MARTINS, F.; KITCHIN, N. R.; ANDERSON, A. S.; JONES, H.; JANSEN, K. U.; EIDEN, J.; PEDNEAULT, L.; HEATH, P. T.; FINN, A.; FAUST, S. N.; POLLARD, A. J. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. **Journal of Infection**, v. 71, n. 1, p. 43–52, 2015.

JOLLEY, K. **Neisseria Multi Locus Sequence Typing website.** Disponível em: <<http://pubmlst.org/neisseria/>>. Acesso em: 3 ago. 2016.

JOLLEY, K. A.; WILSON, D. J.; KRIZ, P.; MCVEAN, G.; MAIDEN, M. C. J. The influence of mutation, recombination, population history, and selection on patterns of genetic diversity in *Neisseria meningitidis*. **Molecular Biology and Evolution**, v. 22, n. 3, p. 562–569, 2005.

KAFETZIS, D. a.; STAMBOULIDIS, K. N.; TZANAKAKI, G.; KREMASTINO, J. K.; SKEVAKI, C. L.; KONSTANTOPOULOS, A.; TSOLIA, M. Meningococcal group C disease in Greece during 1993-2006: the impact of an unofficial single-dose vaccination scheme adopted by most paediatricians. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 13, n. 5, p. 550–552, 2007.

KALEKAR, P. Time series forecasting using Holt-Winters exponential smoothing. **Kanwal Rekhi School of Information Technology**, n. 4329008, p. 1–13, 2004.

KHATAMI, A.; CLUTTERBUCK, E. A.; THOMPSON, A. J.; MCKENNA, J. A.; PACE, D.; BIRKS, J.; SNAPE, M. D.; POLLARD, A. J. Evaluation of the induction of immune memory following infant immunisation with serogroup C *Neisseria meningitidis* conjugate vaccines – exploratory analyses within a randomised controlled trial. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, p. e101672, 14 jul. 2014.

KINLIN, L. M.; JAMIESON, F.; BROWN, E. M.; BROWN, S.; RAWTE, P.; DOLMAN, S.; DREWS, S. J.; FISMAN, D. N. Rapid identification of herd effects with the introduction of serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Ontario, Canada, 2000-2006. **Vaccine**, v. 27, n. 11, p. 1735–1740, 2009.

KOCH, J.; HELLENBRAND, W.; SCHINK, S.; WICHMANN, O.; CARGANICO, A.; DREWES, J.; KRUSPE, M.; SUCKAU, M.; CLAUS, H.; MARCUS, U. Evaluation of a temporary vaccination recommendation in response to an outbreak of invasive meningococcal serogroup C disease in men who have sex with men in Berlin,

2013-2014. **Euro surveillance: European communicable disease bulletin**, v. 21, n. 5, p. 12–22, 2016.

KRISTIANSEN, P. A.; DIOMANDÉ, F.; BA, A. K.; SANOU, I.; OUÉDRAOGO, A.-S.; OUÉDRAOGO, R.; SANGARÉ, L.; KANDOLO, D.; AKÉ, F.; SAGA, I. M.; CLARK, T. A.; MISEGADES, L.; MARTIN, S. W.; THOMAS, J. D.; TIENDREBEOGO, S. R.; HASSAN-KING, M.; DJINGAREY, M. H.; MESSONNIER, N. E.; PRÉZIOSI, M.-P.; LAFORCE, F. M.; CAUGANT, D. A. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 3, p. 354–363, 2013.

KUPEK, E.; PURICELLI, R. C. B.; WESTRUPP, M. H. B. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococci in children in the Federal State of Santa Catarina, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 5, n. 6, p. 324–331, 2001.

KUZEMENSKÁ, P.; BURIAN, V.; HAUSENBLASOVÁ, M. Circulation of *N. meningitidis* in a child community. **Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology**, v. 22, n. 1, p. 90–107, 1978.

LADHANI, S. N.; BEEBEEJAUN, K.; LUCIDARME, J.; CAMPBELL, H.; GRAY, S.; KACZMARSKI, E.; RAMSAY, M. E.; BORROW, R. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 4, p. 578–585, 2015.

LADHANI, S. N.; FLOOD, J. S.; RAMSAY, M. E.; CAMPBELL, H.; GRAY, S. J.; KACZMARSKI, E. B.; MALLARD, R. H.; GUIVER, M.; NEWBOLD, L. S.; BORROW, R. Invasive meningococcal disease in England and Wales: implications for the introduction of new vaccines. **Vaccine**, v. 30, n. 24, p. 3710–3716, 2012.

LAPEYSSONNIE, L. Cerebrospinal meningitis in Africa. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 28 Suppl, p. 1–114, 1963.

LARRAURI, A.; CANO, R.; GARCÍA, M.; DE MATEO, S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. **Vaccine**, v. 23, n. 32, p. 4097–4100, 2005.

LATORRE, M. D. R. D. D. O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, n. 3, p. 145–152, 2001.

LEWIS, L. A.; RAM, S. Meningococcal disease and the complement system. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 98–126, 2014.

LI, B.; QUAN, H.; FONG, A.; LU, M. Assessing record linkage between health care and vital statistics databases using deterministic methods. **BMC Health Services Research**, v. 6, p. 48, 2006.

LIPHAUS, B. L.; CAPPELETTI-GONÇALVES-OKAI, M. I.; SILVA-DELEMO, A. P.; GORLA, M. C.; RODRIGUEZ-FERNANDES, M.; PACOLA, M. R.; FERNANDEZ-COLLUCCI, M. Â.; MATSUMOTO-SHINKAI, I. A.; TAKENORI-HIGA, F.; FERREIRA-CATANI, C.; GONÇALVES-LEMES-MARQUES, E.; MARQUES-PINTO-CARVALHANAS, T. R. Outbreak of *Neisseria meningitidis* C in a Brazilian oil refinery involving an adjacent community. **Enfermedades Infecciosas y**

Microbiologia Clinica, v. 31, n. 2, p. 88–92, 2013.

MACLENNAN, J.; KAFATOS, G.; NEAL, K.; ANDREWS, N.; CAMERON, J. C.; ROBERTS, R.; EVANS, M. R.; CANN, K.; BAXTER, D. N.; MAIDEN, M. C. J.; STUART, J. M. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 6, p. 950–957, 2006.

MACNEIL, J. R.; RUBIN, L.; FOLARANMI, T.; ORTEGA-SANCHEZ, I. R.; PATEL, M.; MARTIN, S. W. Use of serogroup B meningococcal vaccines in adolescents and young adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 64, n. 41, p. 1171–1176, 2015.

MAIDEN, M. C. J.; IBARZ-PAVÓN, A. B.; URWIN, R.; GRAY, S. J.; ANDREWS, N. J.; CLARKE, S. C.; WALKER, a M.; EVANS, M. R.; KROLL, J. S.; NEAL, K. R.; ALA'ALDEEN, D. a a; CROOK, D. W.; CANN, K.; HARRISON, S.; CUNNINGHAM, R.; BAXTER, D.; KACZMARSKI, E.; MACLENNAN, J.; CAMERON, J. C.; STUART, J. M. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 5, p. 737–743, 2008.

MAIDEN, M. C. J.; STUART, J. M. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. **The Lancet**, v. 359, n. 9320, p. 1829–1830, 2002.

MANN, A. G.; MANGTANI, P.; RUSSELL, C. A.; WHITTAKER, J. C. The impact of targeting all elderly persons in England and Wales for yearly influenza vaccination: excess mortality due to pneumonia or influenza and time trend study. **BMJ Open**, v. 3, n. 8, p. e002743, 2013.

MARTIN, N. G.; SADARANGANI, M.; POLLARD, A. J.; GOLDACRE, M. J. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 5, p. 397–405, 2014.

MARTINELLI, D.; FORTUNATO, F.; CAPPELLI, M. G.; COZZA, V.; CHIRONNA, M.; PRATO, R. Estimation of the impact of meningococcal serogroup C universal vaccination in Italy and suggestions for the multicomponent serogroup B vaccine introduction. **Journal of Immunology Research**, v. 2015, p. 1–9, 2015.

MATTHEUS, W.; HANQUET, G.; COLLARD, J.-M.; VANHOOF, R.; BERTRAND, S. Changes in meningococcal strains in the era of a serogroup C vaccination campaign: trends and evolution in Belgium during the period 1997–2012. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. e0139615, 2015.

MCCULLAGH, P.; NELDER, J. **Generalized linear models**. 2. ed. Florida: Chapman and Hall/CRC, 1998.

MEDINA, D. C.; FINDLEY, S. E.; GUINDO, B.; DOUMBIA, S. Forecasting non-stationary diarrhea, acute respiratory infection, and malaria time-series in Niono, Mali. **PLoS ONE**, v. 2, n. 11, 2007.

MILLER, E.; SALISBURY, D.; RAMSAY, M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C

disease in the UK: a success story. **Vaccine**, v. 20, n. 1, p. S58–S67, 2001.

MILLS, C.; PENNEY, L. The Northland emergency meningococcal C vaccination programme. **New Zealand Medical Journal**, v. 126, n. 1373, p. 1–7, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Caderneta de saúde da criança - menino**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Portaria nº 70, de 23 de dezembro de 2004**. Brasília: Diário Oficial da União, 2004.

MIRANDA, S. H. G. de. **Quantificação dos efeitos das barreiras não-tarifárias sobre as exportações brasileiras de carne bovina**. 2001. Universidade de São Paulo, 2001.

MOLESWORTH, A. M.; THOMSON, M. C.; CONNOR, S. J.; CRESSWELL, M. P.; MORSE, A. P.; SHEARS, P.; HART, C. A.; CUEVAS, L. E. Where is the Meningitis Belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 3, p. 242–249, 2002.

MOONEY, J. D.; CHRISTIE, P.; ROBERTSON, C.; CLARKE, S. C. The impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in Scotland. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 3, p. 349–356, 2004.

MORAES, J. C. de; BARATA, R. B. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 5, p. 1458–1471, 2005.

MORAES, J. C. de; KEMP, B.; DE LEMOS, A. P. S.; OUTEIRO GORLA, M. C.; LEMES MARQUES, E. G.; FERREIRA, M. do C.; SACCHI, C.; MARQUES PINTO CARVALHANAS, T. R.; RIBEIRO, A. F.; FERREIRA, C. M.; SALGADO, M. M.; FUKASAWA, L.; GONÇALVES, M. G.; HIGA, F.; ANGERAMI, R.; FREITAS, A. R.; SATO, H. K.; PALAZZI SÁFADI, M. A. Prevalence, risk factors and molecular characteristics of meningococcal carriage among Brazilian adolescents. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 11, p. 1197–1202, 2015.

MORAIS, C. **Perfil epidemiológico da meningite Brasil e mundo** Porto Alegre, 2015. .

MORALES, D.; GARCÍA-CENOZ, M.; MORENO, L.; BERNAOLA, E.; BARRICARTE, A.; CASTILLA, J. Vacuna conjugada frente al meningococo C: impacto del programa de vacunación y efectividad a largo plazo en Navarra, 2000-2014. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, 14 jan. 2016.

MORETTIN, P. A.; TOLOI, C. M. **Análise de séries temporais**. 2. ed. São Paulo: Blucher, 2006.

NERI, A.; PEZZOTTI, P.; FAZIO, C.; VACCA, P.; D'ANCONA, F. P.; CAPORALI, M. G.; STEFANELLI, P. Epidemiological and molecular characterization of invasive meningococcal disease in Italy, 2008/09-2012/13. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. e0139376, 2015.

NUNES, A. M. P. B.; RIBEIRO, G. S.; FERREIRA, I. E.; MOURA, A. R. S. S.; PAPLOSKI, I. A. D.; REIS, M. G.; MORAES, J. C. De; CAMPOS, L. C. **Prevalence and factors associated with Neisseria meningitidis carriage. 9th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases** Rio de Janeiro, 2015.

OKIKE, I. O.; RIBEIRO, S.; RAMSAY, M. E.; HEATH, P. T.; SHARLAND, M.; LADHANI, S. N. Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004-11: an observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 4, p. 301–307, 2014.

OLIVEIRA, J. D. F. M. De; BOING, A. F.; WALDMAN, E. A.; ANTUNES, J. L. F. Ecological study on mortality from influenza and pneumonia before and after influenza vaccination in the Northeast and South of Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 12, p. 2535–2545, 2013.

OPAS/OMS. **SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonias y Meningitis Bacterianas)**. Disponível em: <<http://www.paho.org/>>. Acesso em: 3 abr. 2015.

OSMAN, M.; SHIN, S.; MAHER, C.; IMMUNIZATION FOCUS. **Assessing new vaccines for national programmes: a framework to assist decision makers**. Philippines: World Health Organization, 2000.

PACHECO, A. G.; SARACENI, V.; TUBOI, S. H.; MOULTON, L. H.; CHAISSON, R. E.; CAVALCANTE, S. C.; DUROVNI, B.; FAULHABER, J. C.; GOLUB, J. E.; KING, B.; SCHECHTER, M.; HARRISON, L. H. Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. **American Journal of Epidemiology**, v. 168, n. 11, p. 1326–1332, 2008.

PASCUCCI, M. G.; DI GREGORI, V.; FRASCA, G.; RUCCI, P.; FINARELLI, A. C.; MOSCHELLA, L.; BORRINI, B. M.; CAVRINI, F.; LIGUORI, G.; SAMBRI, V.; BONANNI, P.; FANTINI, M. P. Impact of meningococcal C conjugate vaccination campaign in Emilia-Romagna, Italy. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 10, n. 3, p. 671–676, 2014.

PAVLOPOULOU, I. D.; DAIKOS, G. L.; ALEXANDROU, H.; PETRIDOU, E.; PANGALIS, A.; THEODORIDOU, M.; SYRIOPOULOU, V. P. Carriage of *Neisseria meningitidis* by Greek children: risk factors and strain characteristics. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, n. 2, p. 137–142, 2004.

PÉREZ, A. E.; DICKINSON, F. O.; RODRÍGUEZ, M. Community acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow up of a decade. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, p. 130, 2010.

PIZZA, M.; RAPPUOLI, R. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. **Current Opinion in Microbiology**, v. 23, p. 68–72, 2015.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. Meningococcal. In: SALISBURY, D.; RAMSAY, M. (Ed.). **Immunisation against infectious disease: the green book**. London: The Stationary Office, 2015a. p. 295–313.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. **Invasive meningococcal disease data slideset: 2005 and 2006 to 2014 and 2015 epidemiological years**. [s.l: s.n.].

RAMSAY, M. E.; ANDREWS, N. J.; TROTTER, C. L.; KACZMARSKI, E. B.; MILLER, E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 326, n. 7385, p. 365–366, 2003.

RANDALL, S. M.; FERRANTE, A. M.; BOYD, J. H.; SEMMENS, J. B. The

effect of data cleaning on record linkage quality. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 13, p. 64, 2013.

REID, J.; HAMMOND, D.; RYNARD, V.; BURKHALTER, R. **Tobacco use in canada : patterns and trends**. 2015. ed. Waterloo, ON: Propel Centre for Population Health Impact, University of Waterloo, 2015.

RICHMOND, P.; BORROW, R.; GOLDBLATT, D.; FINDLOW, J.; MARTIN, S.; MORRIS, R.; CARTWRIGHT, K.; MILLER, E. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 1, p. 160–163, jan. 2001.

RIVEST, P.; ALLARD, R. The effectiveness of serogroup C meningococcal vaccine estimated from routine surveillance data. **Vaccine**, v. 20, n. 19–20, p. 2533–2536, 2002.

ROBSON, L. S.; SHANNON, H. S.; GOLDENHAR, L. M.; HALE, A. R. **Guide to evaluating the effectiveness of strategies for preventing work injuries: how to show whether a safety intervention really works**. Cincinnati: Centers for Disease Control and Prevention. National Institute for Occupational Safety and Health, 2001.

ROJO, C. C.; GIL, C. G.; VERA, J. N.; MORCILLO, A. M. Enfermedad meningocócica e impacto de la vacunación sistemática con la vacuna conjugada antimeningocócica C en un área sanitaria de Andalucía. **Revista Española de Salud Pública**, v. 79, n. 6, p. 655–663, 2005.

ROMERO, E. R.; PENAS, V. N.; RODRÍGUEZ, J. A. T.; PINTOS, A. M.; VIDAL, X. H.; PIMENTEL, M. J. L. Implementation and impact of a meningococcal C conjugate vaccination program in 13- to 25-year-old individuals in Galicia, Spain. **Journal of Public Health**, v. 19, n. 5, p. 409–415, 2011.

ROSENSTEIN, N. E.; PERKINS, B. A.; STEPHENS, D. S.; POPOVIC, T.; HUGHES, J. M. Meningococcal disease. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 18, p. 1378–1388, 2001.

RÜTTIMANN, R. W.; GENTILE, A.; PARRA, M. M.; SAEZ-LLORENS, X.; SAFADI, M. A. P.; SANTOLAYA, M. E. A consensus statement: meningococcal disease among infants, children and adolescents in Latin America. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 3, p. 284–290, 2014.

SAADATIAN-ELAHI, M.; HORSTICK, O.; BREIMAN, R. F.; GESSNER, B. D.; GUBLER, D. J.; LOUIS, J.; PARASHAR, U. D.; TAPIA, R.; PICOT, V.; ZINSOU, J.-A.; NELSON, C. B. Beyond efficacy: the full public health impact of vaccines. **Vaccine**, v. 34, n. 9, p. 1139–1147, 2016.

SADARANGANI, M.; SCHEIFELE, D. W.; HALPERIN, S. A.; VAUDRY, W.; LE SAUX, N.; TSANG, R.; BETTINGER, J. A.; BRIDGER, N.; MORRIS, R.; HALPERIN, S.; TOP, K.; DERY, P.; MOORE, D.; LEBEL, M.; LE SAUX, N.; TRAN, D.; FORD-JONES, L.; EMBREE, J.; LAW, B.; TSANG, R.; TAN, B.; VAUDRY, W.; JADAVJI, T.; VANDERKOOI, O. G.; SCHEIFELE, D.; SAUVE, L.; BETTINGER, J. The impact of the meningococcal serogroup C conjugate vaccine in Canada between 2002 and 2012. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 9, p. 1208–1215, 2014.

SÁEZ, M. G.; MONTORO, A. M. F.; CARRASCO, P. M.; GALLEGÓ, M. J. R.; SOLANES, J. B.; CAÑIGRAL, F. J. B. Evolution of meningococcal infection among

infant population in the autonomous community of Valencia (1996-2000). Effectiveness of A+C meningococcal vaccination. **Revista Española de Salud Pública**, v. 77, n. 1, p. 125–142, 2003.

SÁFADI, M. A. P.; BARROS, A. P. Vacinas meningocócicas conjugadas: eficácia e novas combinações. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 3, p. s35–s44, 2006.

SAFADI, M. A. P.; BEREZIN, E. N.; ARLANT, L. H. F. Meningococcal disease: epidemiology and early effects of immunization programs. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 3, n. 2, p. 91–93, 2014.

SÁFADI, M. A. P.; CARVALHANAS, T. R. M. P.; LEMOS, A. P. de; GORLA, M. C. O.; SALGADO, M.; FUKASAWA, L. O.; GONÇALVES, M. G.; HIGA, F.; BRANDILEONE, M. C. C.; SACCHI, C. T.; RIBEIRO, A. F.; SATO, H. K.; BRICKS, L. F.; CASSIO DE MORAES, J. Carriage rate and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 806–811, 2014.

SÁFADI, M. A. P.; CINTRA, O. A. L. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. **Neurological Research**, v. 32, n. 3, p. 263–271, 2010.

SALGADO, M. M.; GONÇALVES, M. G.; FUKASAWA, L. O.; HIGA, F. T.; PAULINO, J. T.; SACCHI, C. T. Evolution of bacterial meningitis diagnosis in São Paulo State-Brazil and future challenges. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 71, n. 9B, p. 672–676, 2013.

SALLERAS, L. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. **Vaccine**, v. 21, n. 7–8, p. 725–728, 30 jan. 2003.

SANTOLAYA, M. E.; O'RYAN, M. L.; VALENZUELA, M. T.; PRADO, V.; VERGARA, R.; MUÑOZ, A.; TONEATTO, D.; GRAÑA, G.; WANG, H.; CLEMENS, R.; DULL, P. M. Immunogenicity and Tolerability of a Multicomponent Meningococcal Serogroup B (4CMenB) Vaccine in Healthy Adolescents in Chile: A Phase 2b/3 Randomised, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study. **The Lancet**, v. 379, n. 9816, p. 617–624, 2012.

SANTOS, E. **Perfil epidemiológico e distribuição espacial da doença meningocócica na cidade de manaus, amazonas – brasil**. 2010. Instituto Leônidas e Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz, 2010.

SBIM. **Calendário de vacinação da criança. Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2015/2016**.

SNEDECOR, G.; COCHRAN, W. **Statistical methods**. 8. ed. Iowa City: Iowa State University Press, 1989.

SOETERS, H. M.; MCNAMARA, L. A.; WHALEY, M.; WANG, X.; ALEXANDER-SCOTT, N.; KOREN V. KANADANIAN; KELLEHER, C. M.; MACNEIL, J.; MARTIN, S. W.; RAINES, N.; SEARS, S.; VANNER, C.; VUONG, J.; BANDY, U.; SICARD, K.; PATEL, M. Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Carriage Evaluation at a College — Rhode Island, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 64, n. 22, p. 606–607, 2015.

SOUZA, F. M.; SOUZA, A. M.; FELIPE, L.; LOPES, D. Previsão da demanda

de leitos hospitalares por meio da análise de série temporais. **Ciência e Natura, UFSM**, v. 31, n. 1, p. 33–47, 2000.

STEENS, A.; VESTRHEIM, D. F.; DE BLASIO, B. F. Pneumococcal vaccination in older adults in the era of childhood vaccination: public health insights from a Norwegian statistical prediction study. **Epidemics**, v. 11, p. 24–31, 2015.

STEFANELLI, P.; FAZIO, C.; NERI, A.; BOROS, S.; RENNA, G.; POMPA, M. G.; NATIONAL SURVEILLANCE SYSTEM COLLABORATIVE CENTERS. Changing epidemiology of Infant meningococcal disease after the introduction of meningococcal serogroup C vaccine in Italy, 2006-2014. **Vaccine**, v. 33, n. 31, p. 3678–3681, 2015.

STEFANELLI, P.; MIGLIETTA, A.; PEZZOTTI, P.; FAZIO, C.; NERI, A.; VACCA, P.; VOLLER, F.; D'ANCONA, F. P.; GUERRA, R.; IANNAZZO, S.; POMPA, M. G.; REZZA, G. Increased incidence of invasive meningococcal disease of serogroup C / clonal complex 11, Tuscany, Italy, 2015 to 2016. **Euro Surveillance: European Communicable Disease Bulletin**, v. 21, n. 12, 2016.

TAUIL, M. D. C.; DE CARVALHO, C. S. R.; VIEIRA, A. C.; WALDMAN, E. A. Meningococcal disease before and after the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Federal District, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. 379–386, 2014.

TEIXEIRA, A. M. da S.; ROCHA, C. M. V. da. Vigilância das coberturas de vacinação: uma metodologia para detecção e intervenção em situações de risco. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 19, n. 3, p. 217–226, set. 2010.

TROMP, M.; RAVELLI, A. C.; BONSEL, G. J.; HASMAN, A.; REITSMA, J. B. Results from simulated data sets: probabilistic record linkage outperforms deterministic record linkage. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 5, p. 565–572, 2011.

TROTTER, C. L.; ANDREWS, N. J.; KACZMARSKI, E. B.; MILLER, E.; RAMSAY, M. E. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. **Lancet**, v. 364, n. 9431, p. 365–367, 2004.

TROTTER, C. L.; GAY, N. J.; EDMUNDS, W. J. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. **American Journal of Epidemiology**, v. 162, n. 1, p. 89–100, 2005.

TROTTER, C. L.; MAIDEN, M. C. J. Meningococcal vaccines and herd immunity : lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programmes. **Expert Review of Vaccines**, v. 8, n. 7, p. 851–861, 2014.

TROTTER, C. L.; MCVERNON, J.; RAMSAY, M. E.; WHITNEY, C. G.; MULHOLLAND, E. K.; GOLDBLATT, D.; HOMBACH, J.; KIENY, M.-P. Optimising the use of conjugate vaccines to prevent disease caused by *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. **Vaccine**, v. 26, n. 35, p. 4434–4445, 2008.

TROTTER, C. L.; RAMSAY, M. E. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 31, n. 1, p. 101–107, 2007.

TUOTO, T.; CIBELLA, N.; FORTINI, M.; SCANNAPIECO, M.; TOSCO, L. **Relais: don't get lost in a record linkage project**. Arlington, VA, USA: Federal

Committee on Statistical Methodologies, 2007. v. 4585

VETTER, V.; BAXTER, R.; DENIZER, G.; SÁFADI, M. A. P.; SILFVERDAL, S.-A.; VYSE, A.; BORROW, R. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission and disease. **Expert Review of Vaccines**, v. 15, n. 5, p. 641–658, 2016.

WAJDA, A.; ROOS, L. L. Simplifying record linkage: software and strategy. **Computers in Biology and Medicine**, v. 17, n. 4, p. 239–248, 1987.

WANG, X.; SHUTT, K. A.; VUONG, J. T.; COHN, A.; MACNEIL, J.; SCHMINK, S.; PLIKAYTIS, B.; MESSONNIER, N. E.; HARRISON, L. H.; CLARK, T. A.; MAYER, L. W. Changes in the population structure of invasive *Neisseria meningitidis* in the United States after quadrivalent Meningococcal conjugate vaccine licensure. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 211, n. 12, p. 1887–1894, 2015.

WECKX, L.; PUCCINI, R. F.; MACHADO, A. M. O.; GONÇALVES, M. G.; TUBOI, S. H.; BARROS, E. N. C.; DEVADIGA, R.; ORTEGA-BARRIA, E.; COLINDRE, R. **Cross-sectional study assessing *Neisseria meningitidis* carriage in a 1–24-year-old population in Embu das Artes (Sao Paulo, Brazil). 9th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases.** Rio de Janeiro, 2015.

WHALEN, C. M. M.; HOCKIN, J. C. C.; RYAN, A.; ASHTON, F. E. The Changing Epidemiology of Invasive Meningococcal Disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a Virulent Clone of *Neisseria Meningitidis*. **JAMA**, v. 273, n. 5, p. 390–394, 1995.

WHO. **Control of epidemic meningococcal disease: who practical guidelines.** 2. ed. Lyon: Edition Foundation Marcel Mérieux, 1998.

WHO. **Global framework for immunization monitoring and surveillance.** Geneva: World Health Organization, 2007.

WHO. **Emergencies preparedness, response: meningococcal disease.** Disponível em: <http://www.who.int/csr/don/archive/disease/meningococcal_disease/en/>. Acesso em: 8 set. 2015.

WHOLEY, J. S.; HATRY, H. P.; NEWCOMER, K. E. (ed.). **Handbook of practical program evaluation.** 2. ed. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 2010.

WORMSBECKER, A. E.; WONG, K.; JAMIESON, F. B.; CROWCROFT, N. S.; DEEKS, S. L. Epidemiology of serogroup C and Y invasive meningococcal disease (IMD) in Ontario, 2000-2013: vaccine program impact assessment. **Vaccine**, v. 33, n. 42, p. 5678–83, 2015.

YAZDANKHAH, S. P.; KRIZ, P.; TZANAKAKI, G.; KREMASTINO, J.; KALMUSOVA, J.; MUSILEK, M.; ALVESTAD, T.; JOLLEY, K. A.; WILSON, D. J.; MCCARTHY, N. D.; CAUGANT, D. A.; MAIDEN, M. C. J. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 11, p. 5146–5153, 2004.

APÊNDICES

Anexo 1 – Estudos que avaliaram o efeito da vacina meningocócica C no Brasil e em alguns países no mundo

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de	Análise	
							Análise de dados		dados e amostra	Doença meningocócica	Meningococo C
Américas											
(CARDOSO et al., 2015)	Salvador/Brasil	MenC conjugada	2010	2 doses antes 12 meses e reforço entre 12-15 meses e campanha de 10-24 anos com 1 dose	<5 anos e 10 a 24 anos	Caso-controle para avaliar efetividade da vacina e identificar razões para a não vacinação durante epidemia.	<u>Caso-controle</u> pareado por idade e vizinhança <u>Efetividade</u> : OR condicional	2010	Dados primários: 50 casos, 240 controles	-	Efetividade de 98,3% (88,6-100) em <5 anos-24 anos de idade.
(WANG et al., 2015)	Estados Unidos	MenACW Y	2006	Dose única: 11-18 anos	População geral	Caracterizar e comparar a distribuição de grupos capsulares de meningococo entre os períodos pré (2000/05) e pós-vacinação (2006/10).	<u>Antes-e-depois</u> : distribuição proporcional dos grupos capsulares de meningococo antes e após a introdução da vacina. Não houve estratificação por faixa etária.	2000-2010	Base de dados nacional de vigilância de doenças bacterianas	-	MenC: 277 (29%) em 2000/05 e 162 (30,5%) em 2006/10 (p=0,17) MenY: 624 (65,3%) em 2000/05 e 379 (71,3%) em 2006/10 (p=0,03) MenB: 519 (31,1%) em 2000/05 e 206 (24%) em 2006/10 (p<0,001).

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/ Análise de dados	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
										Doença meningocócica	Meningococo C
(WORMSBEC KER et al., 2015)	Ontário/ Canadá	MenC conjugada MenACW Y conjugada	2004/2005 2009	Dose única: 1 ano e 12 anos	<1 a ≥65 anos	Determinar o impacto do programa de vacinação de casos por MenC e Y.	<u>Linkage</u> das duas bases de dados <u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência anuais/100.000 por faixa etária.	2000-2013	Casos notificados ao sistema de saúde regional e dados do laboratório regional de referência	-	Redução da incidência em 17,2% por ano (13,4-20,7), especialmente entre 1-17 anos.
(SAFADI; BEREZIN; ARLANT, 2014)	Brasil	MenC conjugada	2010	2 doses: 3 e 5 meses; reforço aos 12 meses; sem <i>catch-up</i>	<1 ano a ≥60 anos	Avaliação da tendência inicial da MenC-V na incidência de DM	<u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência anuais por faixa etária/100.000.	2008 – 2012	Casos notificados ao sistema de saúde nacional	42% em <1 ano (13,5 casos/100.000 em 2008/10 e 7,9/100.000 em 2012); 60% em crianças com 1 ano (7,2/100.000 em 2008/10 e 2,9/100.000 em 2012); 57% em crianças com 2 anos (5,8/100.000 em 2008/10 e 2,5/100.000 em 2012).	-
(SAFADI; BEREZIN; ARLANT, 2014)	Chile	MenACWY conjugada	2012 – 2013	Campanha: 9 meses a 5 anos 2ª dose: 9 meses e <2 anos	<9 meses a <60 anos	Análise da epidemiologia atual da DM	<u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência anuais por faixa etária/100.000.	2012 – 2013	Casos notificados ao sistema de saúde nacional	Redução de 1,7/100.000 em 2012 para 0,4/100.000 em 2013 entre 9 meses e 4 anos; aumento dos casos em <9 meses (6/100.000 em 2012 e 10,7/100.000 em 2013).	-

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
							Análise de dados		Doença meningocócica	Meningococo C	
(SADARANG ANI et al., 2014)	Canada	MenC conjugada	2001	3 doses 2, 4 e 6 meses 1 dose 12-23 meses e 1 dose 12-24 anos	<15 anos a >24 anos	Determinar a incidência de MenC antes e depois da MenC-V, impacto nos outros grupos capsulares e diferença entre os grupos alvo da vacina e os não vacinados	Prospectivo, vigilância ativa. <u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência anuais por faixa etária/100.000 Poisson para avaliar a tendência.	2002-2012	Coleta de dados primários: pacientes hospitalizados	2002/05: incidência de 0,44/100.000 por ano 2009/12: 0,34/100.000 (p=0,98) para os demais grupos capsulares.	Pré-vacinação: incidência de 0,07-0,25/100.000/ano Pós-vacinação: redução de 14% por ano (p=0,0014), incidência <0,05/100.000; maior redução entre 15-24 anos (83%, de 0,27/100.000 para 0,005/100.000). Sem impacto nos demais grupos capsulares. Proteção indireta da: redução de 46% dos casos (p=0,0107).
(TAUIL et al., 2014)	Distrito Federal/ Brasil	MenC conjugada	2010	2 doses com 3 e 5 meses e reforço aos 12 meses	<1 a ≥20 anos	Analisar o comportamento da DM e avaliar o impacto da MenC-V conjugada.	<u>Linkage</u> das duas bases de dados <u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas médias de incidência e mortalidade anuais por faixa etária/100.000.	2005 - 2011	Casos notificados ao sistema de saúde nacional e dados laboratoriais	68% na incidência geral (de 2,5/100.000 para 0,8/100.000); 66,5% em < de 2 anos (de 23,6/100.000 para 7,9/100.000; p=0,02).	80% no total de casos (de 1/100.000 para 0,2/100.000; p<0,001); 79% em < de 2 anos (de 12,4/100.000 para 2,6/100.000); 85,6% em < de 4 anos (de 9/100.000 para 1,3/100.000; p<0,01).

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de	Análise	
							Análise de dados		dados e amostra	Doença meningocócica	Meningococo C
(CARDOSO et al., 2012)	Salvador/ Brasil	MenC conjugada	Fevereiro 2010	2 doses: 2 e 4 meses Reforço: 2 anos Campanha: 10 a 24 anos	<5 a 24 anos	Analisar a tendência da incidência de casos notificados de DM e distribuição por grupo capsular, e a efetividade usando o método de <i>screening</i> .	<u>Antes-e-depois</u> : comparação entre as médias das taxas de incidência anuais/100.000 por faixa etária; <u>efetividade</u> (1-OR da vacinação entre casos confirmados de meningite por MenC) x100.	2000 - 2011	Casos notificados ao sistema de saúde municipal	-	4,1/100.000 em 2010 para 2 em 2011; incidência cumulativa: 7,5 casos/100.000 em < de 5 anos em 2008/09 para 2/100.000 em 2011; RR 2011 <i>versus</i> 2008/09: 0,27/100.000 em <5 anos; efetividade 100% entre 10-24 anos (79-100).
(GILCA et al., 2012)	Quebec/ Canada	MenC conjugada	2002	Dose única: 12 meses	<1 a ≥ 25 anos	Analisar a epidemiologia da DM invasiva 10 anos antes e 10 anos após a MenC-V	<u>Antes-e-depois</u> : comparação das taxas de incidência por 100.000 de DM invasiva entre os períodos pré-epidêmico (1997-2000), MenC epidêmico (2001/02), pós-epidêmico (2003/08) e recente (2009/11).	1997-2011	Casos notificados ao sistema local de saúde	Redução da incidência de 2,2-2,3/100.000 em 1991/92 para 0,49/100.000 em 1999/2000 e aumento para 1,04/100.000 em 2011.	2 epidemias: 1,36/100.000 em 1991 e 0,77/100.000 em 2011. Somente 3 casos de 2009/11 (em ≥ de 30 anos).

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
							Análise de dados			Doença meningocócica	Meningococo C
(HERNÁNDEZ; DOMÍNGUEZ; MURCIA, 2012)	Matanzas/Cuba	MenBC polissacarídica	1989	Não informado	1 a 14 anos	Avaliar o impacto da vacinação em campanhas e descrever aspectos epidemiológicos da meningite bacteriana.	<u>Antes-e-depois</u> : comparação entre as taxas de incidência anuais/100.000.	2000-2008	Casos notificados ao sistema regional de saúde	Maior redução nos <10 anos, principalmente em <1 ano (149,4/100.000 para 32,1/100.000).	-
(BETTINGER et al., 2009)	Canada	MenC polissacarídica MenC conjugada	2001	Campanha 2m-20 anos 2002: 3 doses: 2, 4 e 6 ou 12 meses 2005: 1 dose: 12 meses <i>Catch-up</i> : 9 a 18 anos	0 a 95 anos	Reportar informações prévias ao programa de imunização e examinar os efeitos precoces direto e indireto dos programas.	<u>Antes-e-depois</u> : Poisson para analisar tendências na taxa de incidência anual/100.000 de meningite por MenC e MenB.	2002-2006	Coleta de dados primários: dados de internação em hospitais sentinela	0,62/100.000 (IC 95%0,5-0,76) em 2002 para 0,42/100.000 (0,32-0,53) em 2006; em adolescentes de 15 a 19 anos, queda de 1,6/100.000 (0,91 – 2,6) em 2002 para 0,85/100.000 (0,4 – 1,61).	0,23/100.000 (0,16 – 0,32) em 2002 para 0,08/100.000 (0,04 – 0,14) em 2006; incidência estável para os subgrupos B, Y e W135; efeito indireto em adultos >30 anos de cidades com introdução precoce.

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
							Análise de dados			Doença meningocócica	Meningococo C
(KINLIN et al., 2009)	Ontario/Canada	MenC conjugada	2001	Dose única: 12 meses <i>Catch-up</i> para os não vacinados: 12 anos ou 15-19 anos	<1 a ≥20 anos	Avaliar o impacto da MenC-V na epidemiologia da DM invasiva, identificando tendência recente da incidência de DM invasiva por MenC. Explorar as mudanças na incidência de MenC	<u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência anuais/1.000.000 Mudanças nas proporções dos casos por sorotipo (χ^2) Porcentagem de mudança na taxa de incidência (risco relativo -1) x100 Poisson: significância da tendência temporal da DM.	2000-2006	Pacientes identificados pelo laboratório de referência	Declínio de 5,48/100.000 em 2000 para 4,26/100.000 em 2006 (22,3% de mudança).	A taxa do grupo capsular C reduziu em 50,12%, enquanto o não-C diminuiu em 5,61%. A incidência de MenC reduziu 16% por ano em indivíduos > 20 anos.
(ALFONSO et al., 2008)	Holguín/Cuba	MenBC polissacarídica	1987	Não informado	<1 a >9 anos	Conhecer o impacto da vacina na morbidade e mortalidade por DM.	Impacto: descrição dos 112 casos.	1989-2006	Pacientes internados no hospital local: 112 casos	55,5% (62) dos casos foram em < 1 ano; 29 casos em 1989 e nenhum caso em 1999 Redução da mortalidade de 23,2% (26) para nenhum caso após 1994.	-

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
							Análise de dados		Doença meningocócica	Meningococo C	
(DE WALS et al., 2004)	Quebec/Canada	MenC polissacrídica MenC conjugada	1992-1993 2001	Campanha: 6 meses – 20 anos	2 meses a 20 anos	Avaliar a efetividade da MenC-V em uma região de surto.	<u>Antes-e-depois</u> : comparação entre as taxas de incidência na população alvo antes da campanha de vacinação (1996/00), durante o surto (2001) e após a vacinação em massa (2002) <u>Efetividade</u> da vacina (1-OR).	1996 - 2002	Casos notificados ao sistema de saúde local.	-	1,04/1.000.000 em 1996/00, 7,84 em 2001 (p<0,001) e 3,63 em 2002 (p<0,001). População alvo da vacina: 2,9/1.000.000 de 1996/00 para 21,47 em 2001 e queda para 3,26 em 2002. Efetividade: 96,8% (75-99).
(RIVEST; ALLARD, 2002)	Québec/Canadá	MenAC MenACYW 135	1992-1993	Campanha: 3 meses- 21 anos .	<2 a < 20 anos	Estimar a efetividade da MenC-V.	<u>Efetividade</u> : comparação entre as proporções de grupos capsulares vacinais e não-vacinais em casos reportados em vacinados e não-vacinados (método de Broome).	1993-1998	Casos confirmados notificados ao sistema de saúde local.	-	Efetividade de 71% (21-89%). Menor efetividade entre crianças imunizadas antes dos 10 anos.
(KUPEK; PURICELLI; WESTRUPP, 2001)	Santa Catarina/Brasil	MenC polissacarídica	1996	Dose única na campanha: 6 meses a 14 anos	>6 meses a >15 anos	Avaliar a efetividade da vacina, comparando mudanças na incidência da DM em não-vacinados x vacinados	<u>Efetividade</u> : 1-RRR	1995-1997	Casos notificados ao sistema de saúde regional	População geral: efetividade de 74,3% (IC95% 52,7% a 99,6%). Em < 6 meses a 14 anos, efetividade de 93.1% (85,2-100)	-

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/ Análise de dados	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Doença meningocócica	Meningococo C
Europa											
(KOCH et al., 2016)	Berlin/Alemanha	MenC conjugada	2006	Dose única: 12 meses	HSH 20-29 anos	Avaliar o impacto da vacinação temporária em HSH para controle de surto de DM nessa população e aceitação da vacina	<u>Antes-e-depois:</u> comparação dos dados da variação da incidência anual antes do surto (2008-2013) e após o início da vacinação temporária (2013-2014)	2008-2014	Questionário pela internet sobre aceitação da vacina por HSH. Casos notificados ao sistema de saúde nacional	-	0-0,79 casos por 100.000 de 20-29 anos de 2008-2012 para 1,58 casos por 100.000 na primeira metade de 2013 para 0 caso da segunda metade de 2013 a 2014.
			2013	Campanha: HSH 20-29 anos							

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária estudada	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
							Análise de dados			Doença meningocócica	Meningococo C
(MORALES et al., 2016)	Navarra/Espanha	MenC conjugada	2000	3 doses no 1º ano Campanha de <i>catch-up</i> : < 6 anos em 2000 e <17 anos em 2004 2006: 2 doses no 1º ano e reforço 12 meses 2014: 1 dose no 1º ano, reforço 12 meses e 12 anos	2 meses a 24 anos	Estimar o impacto e a efetividade da vacinação	<u>Antes-e-depois</u> : comparação dos dados de incidência média anual, mortalidade e letalidade de MenC entre os períodos pré (1995-1999) e pós-vacinação (2001-2003 e 2004-2014) <u>Efetividade</u> : método de Broome – comparação do estado vacinal de MenC e MenB	1995-2014	Casos notificados ao sistema de saúde regional	-	1,32 casos por 100.000 habitantes e 7,18 por 100.000 em menores de 15 anos de 1995-1999. Não houve registro de casos de MenC de 2011-2014. Efetividade de 99%.
(STEFANELLI et al., 2016)	Toscana/Itália	MenC conjugada	2005	3 doses: 3, 5 e 13 meses 2007: <i>catch-up</i> 11 a 14 anos 2008: dose única aos 13 meses	0 a 99 anos	Descrever o aumento do número de casos de DM invasiva pelo grupo capsular C	<u>Antes-e-depois</u> : IR calculada como a razão do número de casos do período estudado (14 meses) dividido pelo número de pessoas-ano expostas	2000-2016 (jan 2015/fev 2016)	Casos notificados ao sistema de saúde nacional	-	IR 2012-2014: média de 0,08 casos por 100.000 IR 2015: 0,83 casos por 100.000 IR 2016: 1,98 casos por 100.000 nos primeiros 2 meses Maior aumento na faixa etária de 20-29 anos (IR 3,9 por 100.000), seguido de 9-19 anos (IR 2,6 por 100.000)

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária estudada	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
							Análise de dados			Doença meningocócica	Meningococo C
(DE WAURE et al., 2016)	Itália	MenC conjugada	2005	Dose única: 12 meses <i>Catch-up</i> : 11 a 18 anos	<1 ano a ≥65 anos	Descrever a epidemiologia da DM invasiva e avaliar o impacto da MenC-V.	<u>Regressão de Joinpoint</u> : % anual de mudança significativa da taxa de incidência/100.000. <u>Antes-e-depois</u> : Poisson para avaliar o impacto da MenC-V pré (1995-2005) e pós-vacinação (2006-2012): IRR.	1994-2012	Casos notificados ao sistema de saúde nacional	Declínio da mudança da % de 21,8 (15,1-28,9) para -19,9 (-28,2; -10,7) com maior redução de 1-4 anos: 6,7 (2,9-10,7; p<0,01) para -13,3 (-18,2; -8,1; p<0,01). Poisson: redução em 30% (IRR 0,7; 0,65-0,75; p<0,01).	Maior redução da mudança de % anual de 1-4 anos: 24 (8,7-41,3; p<0,001) de 1994/2005 para -24,1 (-41,5; -1,6; p<0,01). Poisson: redução de 70% (IRR: 0,30; 0,20-0,45; p<0,01) em < de 12 meses e de 1-4 anos (IRR 0,3; 0,23-0,43; p<0,01). Sem mudança no MenB.
(GARRIDO-ESTEPA et al., 2015)	Espanha	MenC conjugada	2000	3 doses: 2, 4 e 6 meses 2006: 2 doses: 2, 4 – 6 meses e <i>booster</i> no 2º ano de vida	0 a 19 anos	Avaliar a distribuição das falhas da vacina e perda de efetividade global e por faixa etária ao longo do tempo.	<u>Efetividade</u> baseada na redução da taxa de ataque em vacinados <i>versus</i> não vacinados na mesma coorte (método de <i>screening</i>): IRR.	2001-2013	Casos notificados ao sistema de saúde nacional	Queda de efetividade de 8,3% após 10 anos de seguimento: 50,9% entre os <1 ano e 9,3% entre os vacinados de 1-11 anos, sem mudança entre os vacinados de 12-19 anos de idade.	-

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária estudada	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
							Análise de dados			Doença meningocócica	Meningococo C
(MARTINELLI et al., 2015)	Puglia/ Itália	MenC conjugada MenACWY	2006 2012	1 dose: 11-12 anos 1 dose: 13-15 meses e aos 11-12 anos	<1 a ≥ 50 anos	Estimar o impacto da vacinação universal contra MenC na carga da DM invasiva	<u>Linkage</u> obter nº de casos de DM invasiva registrados em ao menos uma das bases de dados. Completitude das 3 bases avaliada com análise de captura-recaptura. Taxa de incidência anual total e ajustada por idade. <u>Antes-e-depois</u> : comparação da média das taxas de incidência entre 2001-2005 (pré-vacinação) e média das taxas anuais entre 2006-2013 (pós-vacinação), IRR e regressão de Poisson. Impacto em ≤ 18 anos: benefício atribuído, fração de DM prevenível (se toda a população fosse vacinada) e prevenida (casos prevenidos após MenC-V).	2001-2013	Casos notificados ao sistema de saúde nacional de notificação compulsória de doenças e sistema nacional de infecção bacteriana	<1 ano: 2,48 casos/100.000 de 2001-2005 para 2,7/100.000 de 2006-2013 1-4 anos: 1,82/100.000 para 1,1/100.000 5-9 anos: 2,2/100.000 para 0,6/100.000 10-14 anos: 1,8/100.000 para 1,1/100.000 ≤ 18 anos: queda na incidência anual de 1,29/100.000 no período pré para 0,79/100.000; -0,5 casos/100.000, fração prevenível 19,6% e fração prevenida 31,3% em ≤ 18 anos ≥ 50 anos: 4,6/100.000 para 0,3/100.000	-

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária estudada	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
							Análise de dados			Doença meningocócica	Meningococo C
(NERI et al., 2015)	Itália	MenC conjugada	2005	Dose única: 13-15 meses Dose única: 11-18 anos, se não previamente vacinados	<1 a ≥25 anos	Descrever a tendência epidemiológica e caracterizar os isolados por MLST	<u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência anuais/100.000 por faixa etária oissou para estimar a taxa de incidência ao longo do tempo.	2008-2009 e 2012-2013	Casos notificados ao sistema de saúde nacional e confirmados laboratorialmente	Redução da incidência de 0,33/100.000 em 2008/09 para 0,25/100.000 em 2012/13 (p=0,001). Queda de MenB: 0,16/10.0000 em 2008/09 para 0,09/100000 em 2012/13; p<0,01. Aumento de grupo capsular Y: 0,001 em 2008/09 para 0,005/100.000 em 2012/13.	Redução de 0,1/100.000 em 2008/09 para 0,05/100000 em 2012/13 (p<0,01).
(STEFANELLI et al., 2015)	Itália	MenC conjugada	2005	Não informado	<1 ano a 14 anos	Descrever as características da DM invasiva em crianças após introdução da vacina e estimar o nº de casos potencialmente preveníveis pela vacinação precoce.	<u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência anuais/100.000 por faixa etária entre 2000/05 e 2006/14.	2006-2014	Base de dados nacional e laboratório nacional de referência	2005: 0,45/100.000 (4,9/100.000 em < 1 ano, 2,6/100000 de 1-4 anos e 1,7/100000 de 5-14 anos). Pós-vacina: oscilações em < 1 no com pico em 2010 (4,5/100.000), sendo 65% por MenB (p<0,01).	2000/05: 1/100.000 em <1 ano, 0,8/100.000 entre 1-4 anos e 0,4/100.000 entre 5-14 anos 2006/14: 0,5/100.000 em < 1 ano, 3/100.000 de 1-4 anos e 0,1 casos/100.000 de 5-14 anos.

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
							Análise de dados			Doença meningocócica	Meningococo C
(BIJLSMA et al., 2014b)	Países Baixos	MenC conjugada	2002	Campanha: 1 – 19 anos Dose única: 14 meses	0 a 99 anos	Efeito a longo prazo da MenC-V nas taxas de incidência de MenC na população vacinada e não vacinada. Comparação de complexos clonais durante o estado de portador (ST-11 e ST-8) entre os períodos pré e pós-vacinação.	<u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência de DM e de portador dos complexos clonais por 3 meses e anual/100.000 por faixa etária Diferença % de queda dos casos entre vacinados e não vacinados.	1960 – 2012	Base de dados do laboratório nacional de referência	-	Redução de 65% de 15-18 anos e 23% de 1-5 anos nos primeiros 3 meses da campanha; redução da incidência nos grupos não vacinados: 49% em <1 ano, 41% de 6-14 anos, 24% de 19-28 anos e 50% de 29-99 anos; em 2012, redução de 99% dos casos entre vacinados e 93% nos não vacinados. 36% de redução dos casos entre os dois períodos.

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de	Análise	
							Análise de dados		dados e amostra	Doença meningocócica	Meningococo C
(GARRIDO-ESTEPA et al., 2014)	Espanha	MenC conjugada	2000	3 doses: 2, 4 e 6 meses 2006: 2 doses: 4 e 6 meses; reforço no 2º ano de vida Campanhas de <i>catch-up</i> em <20 anos	<1 a >64 anos	Efetividade e impacto a longo prazo da MenC-V na epidemiologia da DM, comparando duas rotinas de vacinação e campanha	<u>Efetividade</u> : IRR por faixa etária; efetividade baseada na redução da taxa de ataque na mesma coorte (método de <i>screening</i>) <u>Antes-e-depois</u> : comparação entre as taxas de incidência anuais/100.000.	1996 – 2013	Casos notificados ao sistema de saúde nacional	-	Queda de 0,9/100.000 de 1997/00 (11,35 em <1 ano e 1,3 de 5-14 anos) para 0,37/100.000 de 2000/06 (1,18 em <1 ano e 0,62 de 5-14 anos) e 0,14/100.000 de 2006/13 (0,35 em <1 ano e 0,15 de 5 a 14 anos). A rotina 2 de vacinação mostrou maior efetividade em relação à primeira rotina (99,3% x 90,2%, p<0,001). Efetividade de 94,8% (93,4-95,9) e de 98,8% em < de 1 ano.
(BIJLSMA et al., 2014a)	Países Baixos	MenC conjugada	2002	Campanha: 1 – 19 anos Dose única: 14 meses	0 a 99 anos	Epidemiologia da DM invasiva	<u>Linkage</u> : comparou as duas bases de dados <u>Antes-e-depois</u> : comparação entre as taxas de incidência anuais/100.000.	1960 – 2012	Laboratório nacional de referência e notificados ao sistema de saúde nacional	0,5/100.000 em 1960, 4,5/100.000 em 2001 e 0,6/100.000 em 2012.	1,73/100.000 em 2001 para 0,09/100.000 em 2012 (queda de 95%). Média de idade dos casos aumentou de 10,8 anos em 2001 para 24,3 anos em 2012.

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período	Fonte de	Análise	
							Análise de dados		dados e amostra	Doença meningocócica	Meningococo C
(MARTIN et al., 2014)	Inglaterra	MenC conjugada	1999	3 doses + <i>catch-up</i> 19 anos	<15 anos	Avaliar a tendência de meningite e septicemia por <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> e <i>S. pneumoniae</i> .	<u>Linkage</u> das duas bases de dados <u>Antes-e-depois</u> : comparação entre as taxas anuais de admissão hospitalar por idade/100.000 crianças.	1960 – 2011	Base de dados nacional de internação hospitalar (duas bases)	Redução de 66% - 26,7/100.000 (25,6-27,7) em 1999 para 9,1/100.000 (8,5-9,7) casos em 2011.	-
(OKIKE et al., 2014)	Inglaterra e País de Gales	MenC conjugada	1999	Não informado	<3 meses a ≥65 anos	Descrever a tendência da incidência e as causas de meningite por bactéria, micobactéria e fungo.	<u>Antes-e-depois</u> : modificação da % de incidência anual com IC95% usando regressão linear do log da incidência anual.	2004 – 2011	Base de dados nacional de microbiologia de patógenos relevantes: pacientes internados	-	-10,5% (-14 a -7,2): incidência anual de 0,4 casos/100.000 em 2004 para 0,3/100.000 em 2011; p<0,001.
(PASCUCCI et al., 2014)	Emilia-Romagna/ Itália	MenC conjugada	2006	Dose única: 12-15 meses e 14-15 anos	<1 a ≥65 anos	Medir o impacto da vacinação na incidência de DM causada pelos diferentes grupos capsulares, subdivididos por faixa etária.	<u>Antes-e-depois</u> : taxas de incidência anuais/100.000; % da modificação da incidência.	2000-2012	Base de dados	Redução de 38,1%: 0,53/100.000 casos entre 2000/05 e 0,33/100.000 entre 2006/12	Queda de 70,1% da incidência após introdução da vacina: 0,2/100.000 entre 2000/05 para 0,06/100.000 entre 2006/12 (p=0,038). Sem casos entre 1-4 anos desde 2006 e menos 83,1% casos entre 15 e 24 anos. Sem diferença estatística no MenB.
continua											

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período	Fonte de	Análise	
							Análise de dados		dados e amostra	Doença meningocócica	Meningococo C
(HELLENBR AND et al., 2013)	Alemanha	MenC conjugada	2006	2º ano de vida; <i>catch-up</i> <18 anos	0 a ≥50 anos	Carga da DM invasiva e tendência secular, incluindo análise dos efeitos da vacinação.	<u>Linkage</u> das duas bases de dados <u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência anuais por grupo capsular e faixa etária/100.000.	2002-2010	Casos notificados ao sistema de saúde nacional e base de dados do laboratório nacional de referência.	Queda de 0,94/100.000 em 2003 para 0,47/100.000 em 2010.	Queda significativa em <1 ano (IRR= 0,9; 0,83-0,97, p=0,007), 1-5 anos (IRR=0,81; 0,77-0,86, p<0,0001), 6-14 anos (IRR=0,84;0,78-0,9, p<0,0001) e de 15-24 anos (IRR=0,91; 0,87-0,95, p<0,0001).
(BECHINI et al., 2012)	Toscana/ Itália	MenC conjugada	2005	3 doses: 3, 5 e 13 meses; <i>catch-up</i> : 6 anos 2008: dose única no 2º ano de vida e de 12 a 14 anos	<1 a ≥65 anos	Avaliar o impacto do programa de MenC-V e avaliar novas perspectivas de prevenção de DM com MenACWY-V e MenB-V	<u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência anuais por faixa etária/100.000	2005 - 2011	Casos notificados ao sistema de saúde nacional	1 em 2005 (3,2/100.000 em menores de 1 ano, 5,1 de 1-4 anos e 2,1 de 5-14 anos) para 0,4/100.000 em 2010 (9,1 em menores de 1 ano, 2,3 de 1-4 anos e 1 de 5-14 anos)	-

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/ Análise de dados	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
										Doença meningocócica	Meningococo C
(ROMERO et al., 2011)	Galícia/Espanha	MenAC	1996/1997	Campanha 18 meses a 19 anos	13 a 25 anos	Descrever os resultados de uma estratégia de vacinação repetitiva (3 ondas)	<u>Antes-e-depois</u> : comparação entre as taxas de incidência anuais/100.000.	1995-2008	Base de dados local	Pré-campanha: incidência aumentou de 3,5/100.000 em 1995/96 para 11,3/100.000 em 1997/98.	Redução de 4,2/100.000 em 1996/97 para 1,2/100.000 em 1997/98
		MenC conjugada	2000	3 doses: 2,4 e 6 meses Campanha <19 anos não vacinados previamente 2003: 2 doses: 2 e 4 meses 2006: campanha: 13-25 anos							Redução de 0,84/100.000 em 2004/05 para 0,76/100.000 em 2005/06 e 0,18/100.000 em 2007/08.
(KAFETZIS et al., 2007)	Grécia	MenC conjugada	2001	Dose única: ≥12 meses (esquema não oficial)	≤15 anos	Avaliar o impacto da MenC-V na epidemiologia da DM.	<u>Antes-e-depois</u> : número de casos identificados por grupo capsular.	1993-2006	Base de dados do laboratório de referência nacional e questionário distribuído. aos pediatras	Redução de 161/100.000 em 2000 para 63/100.000 em 2004.	20 (12,4% do total) casos em 2000 e nenhum caso por MenC em 2004.

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/ Análise de dados	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
										Doença meningocócica	Meningococo C
(ROJO et al., 2005)	Andalusia/ Espanha	MenC conjugada	2000	Campanha: <5 anos 2001: campanha: <10 anos 3 doses: 2, 4 e 6 meses	<10 anos a >10 anos	Avaliar o impacto da MenC-V.	<u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as diferenças entre as taxas de incidência anuais/ 100.000.	1999-2004	Casos notificados ao sistema de saúde local.	Redução de 3,3/100.000 em 1999/00 para 0,6/100.000 em 2003/04. Sem queda de MenB. Queda na faixa etária alvo com p<0,05 (<10 anos): 8,2/100.000 em 1999/00 para 2/100.000 em 2003/04. Sem efeito indireto.	Redução de 5,6/100.000 em 1999/00 para 2,2 casos/100.000 em 2003/04.
(LARRAURI et al., 2005)	Espanha	MenC conjugada	2000	3 doses: 2, 4 e 6 meses <i>Catch-up campaign</i> em várias regiões: <6 anos	<10 anos	Descrever o impacto epidemiológico da MenC-V nos grupos etários alvo da vacina e estimar a efetividade em curto prazo 4 anos após a introdução.	<u>Efetividade</u> (método de <i>screening</i>) na população alvo e efeito indireto <u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as diferenças das incidências anuais.	1999-2004	Casos notificados ao sistema de saúde nacional.	Redução de 85% da incidência em <10 anos; efetividade de 97,8% nas campanhas e 95,2% na vacinação de rotina; queda da efetividade >18% após 1 ano da vacinação; efeito indireto com proteção de 35,14% das crianças entre 1 e 5 anos.	-
(CANO et al., 2004)	Espanha	MenC conjugada	2000	Calendário? Campanha: < 6 anos	<1 a >65 anos	Verificar se a MenC-V levou à seleção de novas variantes antigênicas .	<u>Antes-e-depois:</u> comparação entre as taxas de incidência anuais/100.000 RR.	1999 - 2003	Casos notificados ao sistema de saúde nacional.	4/100.000 em 1999/00 para 2,32/100.000; RR 0,58.	1/100.000 em 1999/00 para 0,43/100.000 em 2002/03; RR 0,42.

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
							Análise de dados			Doença meningocócica	Meningococo C
(MOONEY et al., 2004)	Escócia	MenC conjugada	1999	Campanha: <18 anos 2001: dose única: <20 anos 2002: dose única: <24 anos	<5 a ≥20 anos	Tendência temporal da DM e distribuição por faixa etária e grupo capsular.	<u>Antes-e-depois</u> : comparação entre as taxas de incidência anuais/100.000 Poisson para avaliar tendência da doença no decorrer do tempo <u>Efetividade</u> da vacina (método de <i>screening</i>).	1994-2003	Laboratório nacional de referência.	-	Redução nas faixas alvo: 15,8/100.000 em 1999 (11,3-20,3) para 0,7/100.000 em 2001 (IC95% -0,3-1,6) nos <5 anos e 6,7/100.000 em 1999 (5,1-8,3) para 1,5/100.000 em 2001 (0,7-2,3) em indivíduos entre 5-19 anos. Efetividade de 99,2% (96,4-99,81).
(TROTTER et al., 2004)	Inglaterra	MenC conjugada	1999	3 doses: 2, 3 e 4 meses <i>Catch-up campaign</i> por mais de 1 ano: <18 anos	0 a 19 anos	Avaliar a efetividade da vacina a longo prazo	<u>Efetividade</u> : % de redução da taxa de ataque em vacinados <i>versus</i> não vacinados da mesma faixa etária. Efetividade no 1º ano da vacinação: % da redução da taxa de ataque (crianças <18 meses vacinadas na rotina) <i>versus</i> efetividade 1 ano após a vacinação	1999 - 2004	Casos notificados ao sistema de saúde nacional	-	Efetividade maior (≥83%) em crianças que receberam a <i>catch-up campaign</i> ; Queda da efetividade 1 ano após a vacinação: 95% no 1º ano para 90% no seguimento (p=0,03)

continua

Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/	Período	Fonte de	Análise	
							Análise de dados	avaliado	dados e amostra	Doença meningocócica	Meningococo C
(RAMSAY et al., 2003)	Inglaterra	MenC-V	1999	Infância <i>Catch-up</i> : <18 anos	Crianças e adolescentes	Fornecer evidências sobre o efeito indireto da MenC-V.	<u>Antes-e-depois</u> : comparação das taxas de ataque em vacinados de 2001/02 e casos de 1998/99 por faixa etária e % de redução da taxa de ataque entre vacinados e não-vacinados.	1998/1999-2001/2002	Base de dados do laboratório nacional de referência e cobertura vacinal do departamento de saúde.	-	Efeito direto: redução de 67% (52-77) da taxa de ataque. Efeito indireto (≥25 anos) com queda de 35% (20-49) e queda da incidência de 0,53/100.000 para 0,34/100.000. <i>Efetividade</i> geral de 94% (86-97).
(SÁEZ et al., 2003)	Valencia/Espanha	MenAC polissacarídica	1997	Campanha: 18 meses – 19 anos	1 a 14 anos	Analisar o impacto da campanha na epidemiologia, clínica e evolução da DM e situação da vacinação infantil para avaliar a efetividade.	<u>Antes-e-depois</u> : comparação entre as taxas médias de incidência anuais/100.000 com idade < 15 anos. <u>Efetividade</u> nos 3 anos após a campanha (fórmula de Orestein).	1996-2000	Dados primários: pacientes atendidos no sistema público	-	2,83/100.000 de 19 meses-14 anos em 1996 para 0,36/100.000 em 1999 nos vacinados e 13,55 nos não-vacinados. Em 2000, 1,46/100.000 nos vacinados e 19,36/100.000 nos não vacinados de 19 meses-14 anos. Efetividade: 93%, 90,7% e 81,1% em 1998, 1999 e 2000, respectivamente.

continua

fim											
Autor	Local	Tipo de vacina	Ano de introdução da vacina	Esquema adotado	Faixa etária	Objetivo	Desenho/ Análise de dados	Período avaliado	Fonte de dados e amostra	Análise	
										Doença meningocócica	Meningococo C
Oceania											
(GUNARATN AM et al., 2013)	New South Wales/Austrália	MenC conjugada	2003	Dose única: 1 ano <i>Catch-up</i> entre 2-19 anos até 2006	0 a ≥65 anos	Determinar a distribuição de DM invasiva entre pessoas ≥65 anos e descrever as características da DM invasiva nessa faixa etária, comparando-se com as demais faixas em relação a tendência de notificação, distribuição de grupo capsular e taxas de mortalidade.	<u>Antes-e-depois</u> : comparação entre as taxas de incidência anuais/100.000 por faixa etária.	1993-2012	Casos notificados ao sistema de saúde nacional	Queda de 74,1/100.000 de 0 a 14 anos de 1993/02 para 37,04/100.000 de 2003/12 (p<0,001), sendo a razão das taxas 0,5/100.000 (0,45-0,56). Maior razão das taxas de notificação entre indivíduos >65 anos: 0,72/100.000 (0,53-0,99).	Redução gradual da proporção de notificação por grupo capsular C e aumento da proporção causada pelo MenB.

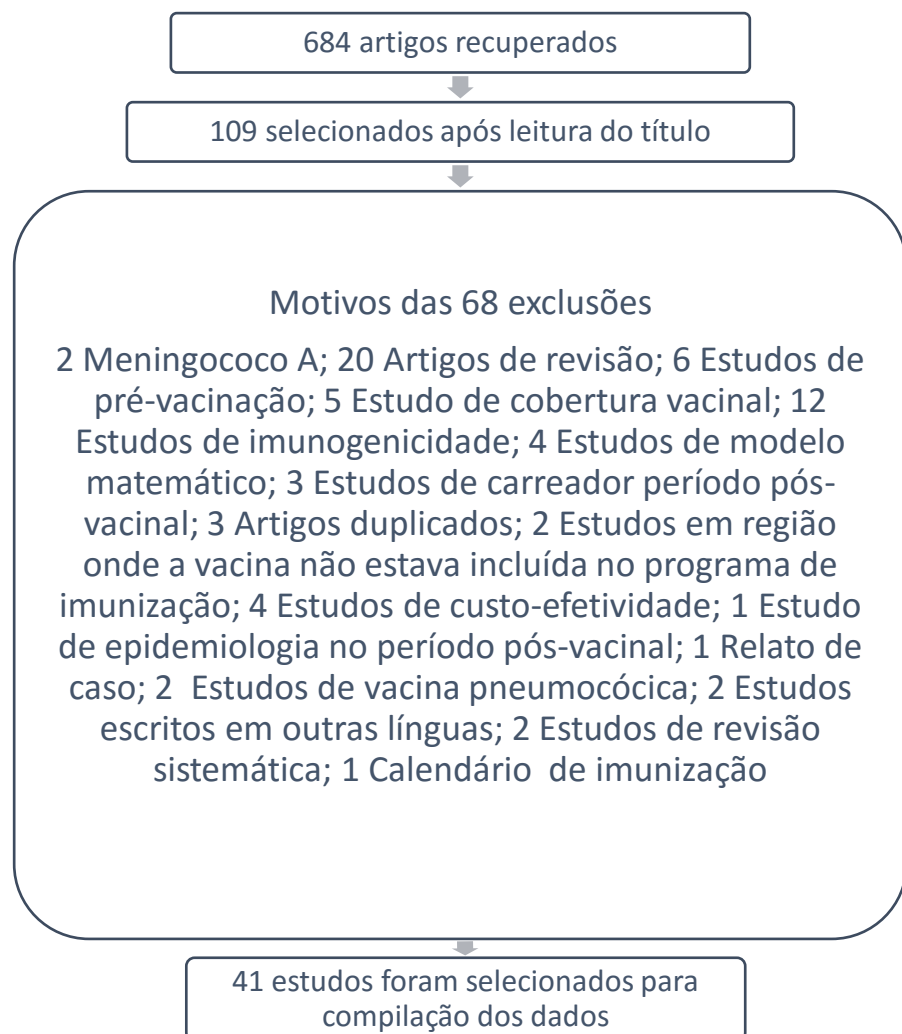
- DM: doença meningocócica
- HSH: homens que fazem sexo com homens
- IRR: incidência do risco relativo
- MLST: *multicolus sequence typing*
- MenACWY-V: vacina conjugada contra *Neisseria meningitidis* grupos capsulares A, C, W e Y
- MenB-V: vacina contra *N. meningitidis* grupo capsular B
- MenC-V: vacina contra *N. meningitidis* grupo capsular C
- OR: *odds ratio* RR: risco relativo

Estratégia de busca para construção da tabela do Apêndice 1.

A tabela do Anexo 1 foi construída por meio de busca na *National Library of Medicine* (PubMed) por meio do seguinte critério: (("Neisseria"[All Fields] OR "meningococcal"[All Fields]) AND "vaccine"[All Fields]) AND ("conjugate"[All Fields] OR "polysaccharide"[All Fields]) AND ("evaluation"[All Fields] OR "impact"[All Fields] OR "uptake"[All Fields] OR "coverage"[All Fields]). Não houve limite de data de publicação, população ou língua.

Adicionalmente, realizou-se pesquisa no Portal de pesquisa da BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) (excluído MEDLINE) que recuperou 32 artigos (2 selecionados), bem como extensa busca manual.

Última busca realizada em 17/07/2016.



Apêndice 2 - Artigo: Impacto da vacina meningocócica C conjugada em crianças no Brasil. Análise de série temporal

Tomich, L.G.M.M.¹; Andrade A.L.¹; Minamisava, R.²; Policena¹, G; Cristo, E.B.³; Domingues, C.M.A.S.⁴; de Moraes, C.⁴; Morais-Neto, O.L.¹; Brandileone, M.C.C.⁵; Gorla M.C.⁵; Bierrenbach, A.L.¹; Lemos, A.P.⁵.

¹ Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

² Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil

³ Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, Assessor do Ministro da Saúde, São Paulo, Brasil

⁴ Secretaria de Vigilância Epidemiológica, Ministério da Saúde do Brasil, Brasília, Distrito Federal, Brasil

⁵ IAL, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil

E-mail: lisiamoura@hotmail.com

Resumo

INTRODUÇÃO: A vacina meningocócica conjugada contra o grupo capsular C (MenC-V) foi introduzida no calendário de imunização infantil brasileiro em novembro de 2010, sendo administrada aos três, cinco e 12 meses de idade sem *catch-up* para os demais grupos etários. Entretanto, em março de 2010, uma campanha de vacinação com MenC-V foi realizada em Salvador para indivíduos menores de cinco anos de idade e de 10 a 24 anos. No estado de São Paulo os surtos ocorreram em adolescentes e adultos jovens, determinando campanhas de vacinações de bloqueio nessa faixa etária nos anos de 2010 a 2014. **OBJETIVO:** Avaliar o impacto direto e indireto (rebanho) da vacinação nas taxas de incidência de doença meningocócica (DM) invasiva pelo grupo capsular C (MenC) após quatro anos da introdução da MenC-V em três cenários: i) Brasil como um todo (imunização de rotina somente de crianças); ii) Brasil exceto Salvador (campanha de vacinação em adolescentes no ano de introdução da MenC-V); e iii) estado de São Paulo (vacina de rotina na infância e vacinações de bloqueio em adolescentes e adultos jovens para controlar surtos). **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo ecológico *quasi-experimental* para avaliar o impacto da vacinação em série histórica de 2008 a 2014 usando os bancos de dados do Laboratório Nacional de Referência para Meningites Bacterianas, Instituto Adolfo Lutz (IAL) e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Um processo de vinculação (*linkage*) determinístico entre as duas bases foi realizado para melhorar a acurácia da detecção de casos de DM, especialmente de grupo capsulares. Uma análise de série temporal interrompida foi conduzida utilizando a técnica de Holt-Winters para controlar por tendência pré-existente e variações sazonais. O desfecho foi taxa de MenC. O impacto da vacinação foi avaliado pelo percentual de redução da incidência de MenC no período pós-vacinal (2012 a 2014), utilizando o período pré-vacinal (2008 a 2010) para estimar o que seria esperado no período pós-vacinal, caso a vacinação não tivesse sido introduzida. Para Salvador foi analisado o efeito da MenC-V no número de casos de MenC. **RESULTADOS:** Um total de 18.136 casos de DM invasiva foram analisados. Para o Brasil como um todo, a vacinação reduziu significativamente a DM por MenC na faixa etária alvo, com redução de 67,4% (limite inferior do IC95% 42,5%) em menores de 12 meses, 92,3% (limite inferior do IC95%

77,7%) para faixa etária de 12-23 meses e 65,7% (limite inferior do IC95% 28%) em crianças de 2-4 anos, e efeito rebanho foi observado na faixa etária de 5 a 19 anos com 20-24,7%. Quando se exclui Salvador na análise do Brasil, impacto indireto significativo foi observado somente em crianças de 5-9 anos. No cenário São Paulo, semelhante ao Brasil, observou-se impacto estatisticamente significativo nas faixas etárias alvo do PNI, além do efeito rebanho na faixa etária de 5-9 anos de idade. Para Salvador, o impacto da vacinação apresentou um declínio acentuado e sustentável em todas as faixas etárias fora do alvo da vacinação. Ao todo, 1.170 casos de MenC foram evitados no período estudado. CONCLUSÃO: A estratégia de vacinação de catch-up em adolescentes e adultos jovens, especialmente no ano de introdução da MenC-V, promoveu um rápido e sustentável rebanho.

Descritores: *Neisseria meningitidis*, doença meningocócica invasiva, doença meningocócica pelo grupo capsular C, vacinas meningocócicas, impacto da vacinação, vigilância, *linkage* de dados, série temporal interrompida, efeito rebanho

Abstract

INTRODUCTION: Routine infant immunization with meningococcal C conjugate vaccine (MenC-V) started in Brazil in November 2010, administered at three, five and 12 months of age with no catch-up for older age-groups. During February-August/2010, a vaccination campaign with MenC-V was performed in the municipality of Salvador, Brazil, in individuals <5 years-old, and in individuals aged 10-24 years providing an exceptional opportunity to compare results from distinct epidemiological scenarios within Brazil. **OBJECTIVE:** To assess the direct and indirect impact (herd effect) of meningococcal C conjugate (MCC) vaccination four years after the introduction of MenC-V considering two different vaccination strategies in the same country: with and without catch up among individuals not targeted for the national immunization program. **METHODS:** We performed an ecological *quasi*-experimental design from 2008-2014 applying a deterministic linkage between the National Reference Laboratory for Meningitis, and data from the National Information System for Notifiable Diseases. An interrupted time-series analysis was conducted using the Holt-Winters technique to control for pre-existing trends and seasonal variations. The MCC vaccination impact was evaluated as the percentage of reduction in the incidence rates of MenC in the post-vaccination period (2012 to 2014), using the pre-vaccination period (2008 to 2010) to estimate what would be expected on the post-vaccination period, whether the vaccination had not been introduced. An additional time-series analysis, excluding the city of Salvador, was performed to investigate the potential effect of Salvador catch up for adolescents and young adults on the Brazilian post-vaccination results. For Salvador, the effect of the vaccination was described on the number of MenC cases during the study years. **RESULTS:** A total of 18,136 invasive MD cases were analyzed. For Brazil as a whole, the vaccination reduced 67.4% (lower 95%CI 42.5%) the rates for MenC for infants under 12 months, 92.3% (lower 95%CI 77.7%) for the age-group 12-23 months, and 65.7% (lower 95%CI 28%) for children aged 2-4 years. Indirect impact (20-24.7%) was observed in the age-group 5-19 years. When excluding Salvador from the analysis the indirect impact was observed only for children in the age-group 5-9 years. In Salvador, in addition to the direct effect on the vaccinated population a sharp and sustained decline of MenC cases was observed in all age-groups not target for vaccination. Overall, 1,170 cases of MenC were averted in Brazil after the introduced of Men-C vaccination. **CONCLUSION:** Infants and toddler immunization without catch-up for older age-groups

was able to induce herd protection on only a limited population of unvaccinated individuals after four years of MCC vaccination in Brazil. The Brazilian government has just approved a booster dose around 9-10 years of age to be implemented by the beginning of 2017. The results of this investigation will certainly contribute as a robust baseline to ascertain how much this booster dose will accelerate the decrease in Men-C incidence rates among adolescents in Brazil.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, serogroup C meningococcal meningitis, meningococcal meningitis, meningococcal infections; meningococcal vaccines, medical record linkage, Interrupted Time Series Analysis, epidemiology, herd effect.

Introdução

A doença meningocócica (DM) é sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade globalmente, especialmente em crianças (1). Em várias regiões, *N. meningitidis* tem sido a principal etiologia de meningite em crianças e adultos jovens, após a introdução das vacinas contra pneumococo e *Haemophilus influenzae* b nos programas nacionais de imunização (PNI).

A vacina conjugada contra o meningococo C (MenC-V) foi inicialmente introduzida pelo Reino Unido em 1999, aos dois, três e quatro meses, com *catch-up* e uma dose de reforço para os adolescentes, com o objetivo de atingir um rebanho sustentável (2).

As lições aprendidas com o programa britânico na última década motivou a introdução da MenC-V no PNI de vários países industrializados, incluindo Austrália, Bélgica, Canadá, França, Islândia, Irlanda, Holanda, Portugal, Espanha e Suíça. Todos esses países, implementaram campanhas de *catch-up* ou realizaram dose em adolescentes para reduzir o estado de portador assintomático e a transmissão da doença na população.

No Brasil, todos os casos de meningite são compulsoriamente notificados ao Sistema Nacional de Notificação de Doenças (Sinan). O Laboratório Nacional de Referência, Instituto Adolfo Lutz (IAL) identifica os patógenos de doença invasiva, bem como realiza a tipagem dos grupos capsulares e compila os dados (3).

O Brasil foi o primeiro país da América Latina a introduzir a MenC-V (conjugada – CRM197) no PNI (4) em novembro de 2010 com recomendação de imunização somente aos três e aos cinco meses de idade, com reforço aos 15 meses de vida (5). Ao contrário do realizado nos países industrializados como o Reino Unido, Espanha e Holanda (2,6,7), não foi implementada campanha de *catch-up* para as faixas etárias mais velhas.

O Brasil é um país de proporções continentais, no qual a cidade de Salvador/Bahia é a terceira mais populosa. Antes da introdução da MenC-V, ocorreu um surto de DM em 2009 e 2010 em Salvador, motivando vacinação em massa contra MenC de indivíduos com idade inferior a cinco anos e de 10 a 24 anos (8), sendo a única cidade a implementar a vacinação nessa faixa etária mais velha.

Dados de *N. meningitidis* tem sido publicado por estudos independentes, utilizando os bancos de dados do Sinan ou IAL (8–10). Informações preliminares de dados do Sinan de dois anos após a introdução da MenC-V mostraram redução em 50% das taxas de DM invasiva em crianças, sem efeito rebanho, mas não foram analisados dados de redução de DM invasiva por MenC (10).

Até o momento, nenhum país demonstrou redução de DM invasiva por MenC em coortes de indivíduos não vacinados sem o benefício de estratégias de *catch-up* ou reforço em faixas etárias mais velhas. Além disso, a introdução da MenC-V em Salvador com

catch-up em crianças mais velhas e adolescentes em Salvador é uma excelente oportunidade para explorar e comparar resultados de distintos cenários epidemiológicos no Brasil.

Esse trabalho teve o objetivo de avaliar o efeito direto e o impacto indireto da vacinação nas taxas de incidência de doença meningocócica (DM) invasiva por grupo capsular C após quatro anos da introdução da MenC-V.

Metodologia

Desenho do estudo e população

Esta é uma análise temporal interrompida na prevenção de MenC conduzida de 2008 a 2014 no Brasil e Brasil exceto a cidade de Salvador, localizada na região nordeste do país.

Fontes de dados

Dados nominais de DM invasiva foram obtidos de duas bases de dados:

1. Sinan. Todos os registros de meningite independente da etiologia e meningococemia reportados ao Sinan entre 2008 e 2014 identificados por critérios clínicos, epidemiológicos e/ou laboratoriais foram incluídos no processamento inicial dos dados.
2. IAL. O IAL é um laboratório público situado na cidade de São Paulo/SP. Por ser referência nacional, recebe isolados de doença bacteriana invasiva para identificação e caracterização. cujas informações foram incluídas no processamento inicial dos dados. As cepas são enviadas pelo serviço de vigilância epidemiológica de hospitais públicos e privados de todo o país, bem como de laboratórios privados, incluindo-se todos os isolados de meningococo reportados ao IAL entre 2008 e 2014 foram incluídos nesta pesquisa.

Procedimento de *Linkage*

As duas bases de dados foram vinculadas (*linkage*) com a finalidade de se detectar casos e/ou informações laboratoriais não reportadas ao Sinan, mas encontradas no IAL. Com o objetivo de identificar e excluir casos duplicados da análise, aplicou-se um processo de três passos em um algoritmo *in-house* de *linkage* determinístico semelhante ao validado por Pacheco e colaboradores (11) e também utilizado por Azevedo e colaboradores (12).

Vacinação contra MenC

Brasil

A MenC-V foi introduzida no PNI em novembro de 2010 (4). O esquema adotado foi de duas doses, aos três e cinco meses, e reforço em crianças de 12 a 15 meses de idade. Não foi recomendado *catch-up* em crianças mais velhas e adolescentes.

Salvador, Brasil

Devido à epidemia de MenC em 2010, a cidade de Salvador iniciou campanha em massa em fevereiro de 2010, compreendendo crianças com idade inferior

a cinco anos de idade, estendendo-se a indivíduos de 10 a 24 anos. Maiores detalhes da vacinação no Brasil e em Salvador estão descritos na Tabela 1.

Definições de caso

Os casos reportado ao Sinan e os isolados encaminhados ao IAL são clinicamente classificados em meningite meningocócica, meningococemia ou meningococemia combinada com meningite meningocócica (13).

Caso confirmado de DM invasiva inclui somente casos identificados por meio de critérios laboratoriais: gram, cultura, látex, contraímuno eletroforese e PCR (reação em cadeia de polimerase). DM invasiva por MenC é confirmado por aglutinação em látex, o principal foco da análise. Os registros sem informação de sorogrupo foram excluídos da análise.

Análise dos dados

Análise descritiva foi realizada para se avaliar a tendência da distribuição dos casos de DM por MenC em Salvador no período de 2008 a 2014, utilizando-se, portanto, somente o número de casos, não sendo calculado taxas. As faixas de idade consideradas foram: menores de 12 meses, 12 a 23 meses, 2 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 29 anos, 30 a 39 anos e 40 anos ou mais.

A análise de série temporal interrompida foi conduzida usando as taxas bimensais de notificação para cada definição de caso e o modelo aditivo de Holt-Winters (14), ajustando-se para tendência secular e variações sazonais da doença. A cobertura vacinal para os anos de 2012 e 2014 foi estimada em $\geq 95\%$ (15). três períodos foram definidos: pré-vacinação, transição e pós-vacinação. O período pré-vacinação foi de janeiro de 2008 a dezembro de 2010 (18 pontos, dados bimensais), enquanto que o período de transição foi todo o ano de 2011, pois a MenC-V foi introduzida no PNI em novembro de 2010 e cobertura vacinal ainda estava em fase de ascensão. Já o período pós-vacinação foi de janeiro de 2012 a dezembro de 2014 e compreendeu 18 pontos na série.

O período de transição foi excluído da análise, apesar de ser mostrado nas figuras, já que as taxas de cobertura vacinal aumentaram de zero a 90% na faixa etária alvo. A série temporal foi baseada no modelo linear generalizado para taxas de notificação de casos suspeitos ou confirmados de DM, usando uma distribuição binomial negativa com a função de ligação logarítmica e um *offset* igual ao log da população dividido por 100.000 (16). Análises residuais mostraram ausência de desvios no modelo assumido. A variável de desfecho foi DM por MenC.

A variável explanatória no modelo foi os meses dos anos (para controlar por sazonalidade), tendência linear ao longo do tempo (para controlar por tendência pré-existente) e a variável igual a 0 antes da vacinação e 1 depois da intervenção. Após a estimativa do modelo, foram apresentados os seguintes *outputs*: 1. redução relativa nas taxas de notificação para cada definição de caso, que comparou os períodos pré e pós-vacinais com seus respectivos valores de *p* e intervalo de confiança (IC) de 95%, segundo a fórmula: taxas cumulativas observadas dividido por taxas cumulativas previstas, menos 1. as porcentagens das diferenças calculadas, quando comparadas às taxas estimadas e observadas no período pós-vacinação, representam o impacto da MenC-V; 2. redução absoluta de DM por MenC (casos evitados); 3. taxas de incidência bimensais de DM por MenC para todo o período estudado e as taxas previstas para o período pós-vacinal por

100.000 habitantes foram plotadas em gráfico para cada faixa etária a seguir: menores de 12 meses, 12 a 23 meses, 2 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 29 anos, 30 a 39 anos e 40 anos ou mais. Uma análise adicional, excluindo a cidade de Salvador, foi realizada para investigar o potencial efeito da vacinação de *catch-up* em adolescentes e adultos jovens nos resultados do período pós-vacinal do Brasil.

Tendência secular foi obtida por regressão linear, teste de Cox-Suart e as variações sazonais por teste de Kruskal-Wallis.

Análise de sensibilidade

Um sistema de alta qualidade de vigilância epidemiológica é crítico para a avaliação do impacto de qualquer programa de vacinação meningocócica. Apesar de a notificação de meningites no Brasil ser compulsória, a completitude dos dados de serviços públicos e privados durante o período estudado é necessária. Para assegurar a qualidade dos dados provenientes do Sinan e IAL, foi realizada uma análise de sensibilidade do impacto da vacinação meningocócica no Brasil usando os dados do estado de São Paulo, baseando-se no fato de a vigilância epidemiológica do estado de São Paulo ser tradicionalmente de ótima qualidade, com busca ativa rigorosa dos casos e identificação do agente etiológico em número considerável das meningites bacterianas.

Os processos de *linkage* e procedimentos de classificação foram conduzidos usando o programa STATA versão 13 (www.stata.com/) e a análise estatística foi executada usando o programa R (www.r-project.org/).

Resultados

No Brasil, de 2008 a 2014, foram registrados no Sinan 213.709 casos de meningite bacteriana. Após a limpeza do banco de dados, 8.134 (3,8%) registros duplicados foram excluídos, permanecendo 205.755 casos. Desses, 17.161 (8,3%) foram casos de DM invasiva, sendo 12.321 (71,8%) com confirmação laboratorial.

Durante o mesmo período, o IAL registrou 4.505 casos de meningococo. Com o manejo do banco, 482 (10,7%) registros duplicados e 212 (4,7%) de cepas não viáveis foram eliminados, restando 3.811 casos.

Quando os 17.161 casos do Sinan foram combinados com os 3.811 casos confirmados laboratorialmente pelo IAL, um total de 18.136 casos de DM invasiva foram analisados. Havia 2.836 (15,6%) casos comuns a ambas as bases, 975 (5,4%) casos do IAL não haviam sido notificados ao Sinan e 14.325 casos do Sinan não constavam na base de dados do IAL.

A maior parte das amostras recebidas pelo IAL foram provenientes do estado de São Paulo (1.929, 50,6% de 3.811), sendo que 766 (20,1% de 3.811) foram enviadas de São Paulo capital, apesar de somente 21,6% e 5,9% da população brasileira residir no estado e cidade de São Paulo, respectivamente (IBGE, 2013).

Do total de 18.136 casos de DM encontrados em ambas bases, 13.341 (73,6%) tiveram meningococo como etiologia confirmada por critério laboratorial, sendo 7.217 (54,1%) devido ao grupo capsular C e 5.106 (38,3%) devido a outros grupos capsulares. Dentre esses, a DM por MenB teve o maior número de casos, seguido de meningococo grupo capsular W (MenW), com 1820 (13,6%) e 594 (4,5%) casos, respectivamente. A ausência de informação de grupos capsulares foi constatada em 3.435 (25,7%) registros.

Na Figura 1, nota-se que, para o período pré-vacinal, as maiores taxas de incidência ocorreram em menores de 12 meses e não foi observado pico em adolescentes. Em crianças de um a quatro anos de idade, a média das taxas de incidência de DM por MenC nesse período foi de 4,5 casos por 100.000 habitantes, de cinco a nove anos foi de 1,06 casos por 100.000 habitantes e de 10 a 19 anos foi de 0,73 casos por 100.000 pessoas.

Em 2014, o grupo capsular C manteve-se como a principal etiologia da DM no Brasil, com maior número de casos nas faixas etárias de 10 a 19 anos (166 casos) e maior ou igual a 40 anos (155 casos). Outros grupos capsulares foram mais identificados em menores de 1 ano (56 casos), sendo que 46 casos eram por MenB. Men B em menores de 5 anos representou 57,05% (97/170) dos casos.

A Figura 2 mostra que a cidade de Salvador vivenciou surto de DM por MenC no ano de 2010, com aumento expressivo do número de casos nas faixas etárias de 5 a 9 anos, 10 a 19 anos, 20 a 24 anos e 30 a 39 anos, o que motivou campanha de vacinação nas faixas de menores de cinco anos de idade e de 10 a 24 anos.

Observou-se redução importante dos casos de MenC nas faixas etárias alvo das campanhas (menores de cinco anos de idade, 10 a 19 anos e 20 a 24 anos). Constatou-se rebanho nas faixas etárias de 25 a 29 anos, 30 a 39 anos, 40 anos ou mais. Crianças com idade de cinco a nove anos foram a faixa etária mais beneficiada pela MenC-V, com proteção indireta expressiva, já que nenhum caso de MenC foi notificado em 2014.

A Tabela 2 apresenta o impacto da vacinação contra MenC no Brasil e no Brasil sem os dados da cidade de Salvador. No Brasil, houve redução estatisticamente significativa na taxa de incidência de MenC por 100.000 habitantes em todas as faixas de menores de 12 meses a 10 a 19 anos e na faixa etária de 25 a 29 anos de idade. A redução foi mais proeminente em crianças de 12 a 23 meses com 92,3% menos casos (limite inferior do IC 95% 77,7%), prevenindo 189 casos de MenC.

Após a exclusão da cidade de Salvador da análise, manteve-se o impacto da vacinação somente em crianças menores de 10 anos. Houve impacto estatisticamente significativo nas faixas etárias alvo do PNI com redução de 67,2% dos casos em menores de 12 meses (limite inferior do IC95% 43,00, $p=0,000$), 92% de 12 a 23 meses (limite inferior do IC95% 77,30, $p=0,000$) e 64,6% de dois a quatro anos (limite inferior do IC95% 24,60, $p=0,000$), além de efeito indireto na faixa etária de cinco a nove anos de idade, com redução de 19,2% dos casos anos (limite inferior do IC95% 9,50, $p=0,039$).

A avaliação do impacto da vacinação no estado de São Paulo também reforçou a redução estatisticamente significativa nessa população. Observou-se impacto estatisticamente significativo nas faixas etárias alvo do PNI com redução de 76,0% dos casos em menores de 12 meses (limite inferior do IC95% 49,10, $p=0,000$), 96,10% de 12 a 23 meses (limite inferior do IC95% 84,30, $p=0,000$) e 68,1% de dois a quatro anos (limite inferior do IC95% 20,50, $p=0,000$), além de efeito indireto na faixa etária de cinco a nove anos de idade, com redução de 25% dos casos (limite inferior do IC95% 19,50, $p=0,005$).

Os resultados da análise da série temporal interrompida podem ser visualizados nas Figuras 3 (Brasil exceto Salvador). As taxas observadas no período pós-vacinal foram significativamente menores em crianças com idade inferior a 10 anos de idade.

Após 2013, os gráficos mostram tendência queda das taxas de incidência por 100.000 habitantes nas faixas etárias de 25 a 29 anos e 30 a 39 anos.

Discussão

Essa investigação mostrou que a implementação da MenC-V teve um impacto significativo em reduzir DM por MenC nas faixas etárias alvo da doença, bem como na

faixa etária de cinco a nove anos, indicando rebanho da vacina. Além do impacto da vacinação, esse achado certamente reflete a excelente cobertura vacinal no Brasil, que se situa acima de 95%. Conforme esperado, não houve impacto da vacinação contra MenC nas taxas de DM por outros grupos capsulares.

Diferentemente da Europa, onde predomina o grupo capsular B (18) e em países como a Argentina (19), o Brasil tem identificado o grupo capsular C de forma predominante, com 54,1% (7.217) do total de cepas isoladas de pacientes com diagnóstico de DM.

Os casos notificados de surtos ocorridos em Salvador e no estado de São Paulo somam 123, representando 0,9% (123/13341) do total de casos de DM por MenC notificados por ano de 2010 a 2014. Assim, de 2008 a 2014, houve um período de estabilidade no geral, sem identificações de surtos que impactassem no número total de casos de DM, viabilizando a modelagem da série temporal.

Em relação ao estado de portador de meningococo em nasofaringe, também se observa que os países do hemisfério norte há pico de prevalência entre os adolescentes, chegando a 23,7% aos 19 anos de idade (20). Assim, o detalhamento da distribuição dos carreadores em relação à faixa etária é de fundamental importância, porém há poucos estudos de prevalência no Brasil. Na pesquisa realizada em 2011/2012 em Embu das Artes/São Paulo, a prevalência de carreadores aumentou de 6,1% (IC95% 3,8-9,4) em crianças com idade de um a quatro anos para 8,4% (IC95% 5,1-13) em crianças de cinco a nove anos e para 12,5% (IC95% 8,9-16,9) em adolescentes com idade de 10 a 19 anos, mas se reduziu para 9% (IC95% 5-14,9) em adultos de 20 a 24 anos; a proporção de carreadores de MenC foi maior entre adolescentes de 10 a 19 anos (30,5%, IC95% 16,2-48,1) (21). Já estudo realizado em 2012 na cidade de Campinas/São Paulo em adolescentes de 11 a 19 anos, a prevalência geral de carreadores foi de 9,9% (IC95% 8,3-11,8), com o MenC representando 13,3% (IC95% 7,8-20,7) (22).

Apesar de a generalização para todo o país dos dados desses estudos ser limitada, somando-se ao fato de terem sido realizados no período pós-vacinal, é interessante notar que a prevalência de carreadores de 12,5% e 9,9% em adolescentes de 10 a 19 anos foi menor do que o pico de 23,7% para jovens de 19 anos observado em recente metanálise realizada em países da Europa e América do Norte (20). A vacinação contra MenC no Brasil provavelmente reflete o impacto da MenC-V em cepas locais de linhagens virulentas, incluindo o complexo ST-103 associado a surtos.

Análise multivariada de estudo realizado na Inglaterra em 1999 para compreender os fatores que predis põem adolescentes às maiores taxas de carreador de meningococo identificaram que frequentar *pubs*, beijar intimamente e fumar são fatores independentes e de forte associação com o risco de carrear meningococo, sugerindo que o comportamento social é mais importante do que a idade e o sexo nesse contexto, sendo, portanto, multifatorial (23).

Essas diferenças de dados de incidência de DM em adolescentes e carreadores de meningococo talvez possam também ser explicadas pela menor prevalência de tabagismo entre adolescentes e adultos jovens brasileiros, quando se compara com países desenvolvidos. No Brasil, em 2010, ano que a MenC-V foi introduzida no país, a prevalência de fumantes de 18 a 24 anos foi de 10,9% (24) e 7,8% em 2014, quatro anos após a introdução da vacina (25). Entre as capitais, para indivíduos com idade acima de 18 anos, as maiores prevalências encontradas em 2010 foram em Rio Branco, Porto Alegre e São Paulo, com 20% de fumantes, ao passo que, em 2014, os maiores percentuais encontrados foram em Porto Alegre e São Paulo, com 16,4% e 14,1% de tabagistas, respectivamente (24,25).

Em contraste, o percentual de adultos fumantes no Reino Unido foi era de 27% e 39% em jovens de 16 a 19 anos e 20 a 24 anos em 1994, respectivamente, reduzindo-se para 20% em indivíduos de 16-19 anos e para 26% de 20 a 24 anos de idade em 2014 (26), mais do que o dobro da prevalência entre os brasileiros na mesma faixa etária em 2014.

A prevalência de fumantes entre adultos jovens norte-americanos também é superior aos dados brasileiros, mesmo com a tendência de queda de 24,4% em 2005 (um ano antes da introdução da MenACWY-V) de 18 a 24 anos para 16,7% de idade em 2014 (27). O Canadá, em 2000 (um ano antes da introdução da MenC-V), a prevalência de tabagismo em adultos jovens de 15 a 24 anos situava-se sem torno de 6%, mas apresentou elevação acentuada até 2008, com cerca de 10% dos jovens de 15 a 19 anos e 15% dos indivíduos de 20 a 24 anos relatando tabagismo nos últimos 30 dias, com redução em 2013 para 5% de 15 a 19 anos de idade e 7% de 20 a 24 anos (28).

Antes da introdução da MenC-V no PNI, a cidade de Salvador/Bahia vivenciou epidemia de DM pelo grupo capsular C, o que motivou campanha local de imunização em 2010 para pessoas com idade inferior a cinco anos e entre 10 e 24 anos. Avaliação da efetividade entre crianças com menos de cinco anos de idade demonstrou redução da incidência de DM pelo grupo capsular C de 7,5 casos por 100.000 por ano entre 2008 e 2009 para 2,0 casos por 100.000 em 2011 (8). Resultados de caso-controle paralelo mostraram efetividade geral da MenC-V de 98% (29).

Considerando os dados de todo o Brasil, o presente estudo mostrou impacto com significância estatística da vacinação na faixa etária alvo, com redução de 92,3% (limite inferior do IC 95% 77,7) dos casos na faixa etária de 12 a 23 meses, 67,4% (limite inferior do IC 95% 42,5) em menores de 12 meses e 65,7% (limite inferior do IC 95% 28) em crianças de 2 a 4 anos. Esses números foram tão expressivos quanto o evidenciado na Inglaterra, que revelou queda de 66% dos casos de DM após 13 anos do início rotineiro da vacinação (30), bem como os 51% de queda descritos após quatro anos de MenC-V na Alemanha (31) e os 86% de redução da incidência de DM após 11 anos de MenC-V nos Países Baixos (32).

Observou-se, também, impacto da MenC-V nos dados do Brasil na faixa etária de 10-19 ano, pois foi beneficiada pela vacinação com cobertura entre 40,7% a 80,4% em indivíduos de 10 a 24 anos de idade em Salvador durante a campanha em 2010.

Os dados do estado de São Paulo validam os resultados do Brasil, já que há maior qualidade da vigilância e as amostras paulistas representam 50,6% (1929/3811) do total de amostras recebidas pelo IAL, apesar de somente 21% da população brasileira residir no estado (17).

O rebanho na faixa etária de 5-9 anos pode ser constatado com impacto da MenC-V de 24,7% (IC95% -26,5; -22,9; $p=0,008$), tendo em vista que cerca de 70% dessa população não recebeu MenC-V e a cidade de Salvador não vacinou essa faixa etária (8).

De acordo com o SI-PNI, 71.432 crianças com idade de um a dois anos foram vacinadas com MenC-V em 2010 (15). Essas crianças teriam cinco anos em 2014, representando somente 2% da população nessa faixa etária. Dificilmente esse impacto de 24,7% seria atribuído a essa população vacinada, reforçando a teoria de que houve efeito indireto de fato.

Em Salvador, houve rebanho nas faixas etárias de 25 a 29 anos, 30 e 39 anos e acima de 40 anos, o que também beneficiou a faixa etária não vacinada de cinco a nove anos de idade.

Em São Paulo, a pequena proporção de adolescentes de 10 a 19 anos vacinados em campanhas de bloqueio não foi suficiente para interferir na transmissão da doença entre os próprios adolescentes. Como esperado, essas vacinações de bloqueio

apresentaram somente efeito direto e individual com redução de 14,3% dos casos (limite inferior do IC 95% 54,6; $p=0,185$).

Estudos anteriores tem reforçado a necessidade de se vacinar os adolescentes, a fim de controlar a DM invasiva na população (33,34). Isso porque os adolescentes são o segmento da população com as maiores taxas de portador assintomático, de modo que a obtenção de uma elevada cobertura de vacinação nesse grupo é necessária para maior efeito rebanho (33). Também é relevante o fato de haver queda na efetividade da vacina para crianças vacinadas com o esquema primário, exigindo reforço (2). Contudo, esses estudos foram realizados em países industrializados, sendo provável que o impacto na população geral depende das características locais, incluindo a carga da DM invasiva.

Com base nas taxas de carreador de meningococo na Europa (35–37), países que realizam campanha de *catch-up* maximizam o efeito indireto dos programas de vacinação incluindo os adolescentes (38,39).

O sucesso da introdução da MenC-V no Reino Unido na redução da taxa de incidência de MenC é atribuído ao efeito combinado da eficácia da vacina contra a doença e contra o estado de portador. Os programas de imunização que incluem campanhas de *catch-up* em crianças e adolescentes são reconhecidos por propiciarem efeito adicional na redução da doença entre os indivíduos não vacinados, ou seja, possibilitam o efeito rebanho (22). A imunização de adolescentes e adultos jovens reduz as taxas de carreador entre os vacinados, possibilitando a prevenção da transmissão de meningococo e, por consequência, sua aquisição por outros indivíduos (38,40–42).

A interpretação dos nossos resultados depende do conhecimento de que não ocorreram eventos grandes durante a introdução da MenC-V, os quais poderiam representar teoria alternativa para explicar as mudanças nas taxas de DM invasivas aqui observadas. Não se tem conhecimento de alterações sobre os esforços para se notificar casos de meningococo ou do emprego de práticas que poderiam afetar os resultados. Essa afirmação é corroborada pelo fato de que as taxas de notificação de DM devido aos outros grupos capsulares manteve-se praticamente inalterada ao longo do período estudado. Mesmo que o teste de PCR para identificação de meningococo tenha sido introduzido no Brasil em 2007 e seu emprego tem sido crescente desde então, ele ainda é limitado a um número reduzido de cidades em um pequeno número de estados (43). Além disso, todos os casos suspeitos devem ter amostras de LCR ou de sangue enviados para a cultura e identificação de espécies, mesmo para nos locais onde a PCR é disponível.

A experiência atual do calendário de MenC-V no Brasil também pode disponibilizar dados epidemiológicos essenciais para as políticas de vacinação dos países vizinhos, mesmo que tenha sido descrito que as informações de epidemiologia de DM invasiva é inconsistente e não uniforme nos países da América Latina (44). Em contraste com o observado em outros países (45,46), este estudo mostrou diferenças na distribuição etária de DM invasiva, tendo em vista que o pico secundário de doença não foi detectado entre os adolescentes.

Nosso trabalho tem algumas limitações, pois os efeitos da vacinação após o licenciamento são avaliados por meio de estudos observacionais, os quais podem apresentar vieses e confundimento pela ausência de alocação aleatória e mascaramento que são controlados nos ensaios clínicos randomizados pré-licenciamento de uma vacina (47). Assim, toda vigilância passiva tende a gerar dados incompletos, já que os casos notificados não são randômicos, podendo gerar vieses (47). Apesar de o Brasil possuir um sistema de vigilância de meningites bem estabelecido, a utilização somente de dados de notificação passiva como fonte de dados para avaliar o impacto da vacinação pode trazer outras limitações, que incluem variabilidade na completitude dos dados e menor precisão de captura de casos de meningococo ao longo do tempo. Portanto, a vinculação

entre os dois bancos de dados estudados complementam os achados e fornecem informações relevantes de DM invasiva e DM pelo grupo capsular C.

Em conclusão, constatamos que imunização de crianças sem *catch-up* em adolescentes foi capaz de induzir proteção rebanho em crianças de cinco a nove anos de idade após quatro anos do início de vacinação de rotina. A supervisão contínua do DM invasiva é necessária para saber se o efeito direto da vacinação com MenC-V vai diminuir e se a proteção do rebanho vai persistir por um longo período de tempo no Brasil. A epidemiologia local de carreadores assintomáticos e de doença deve direcionar os países na decisão sobre a melhor estratégia vacinal.

Figuras

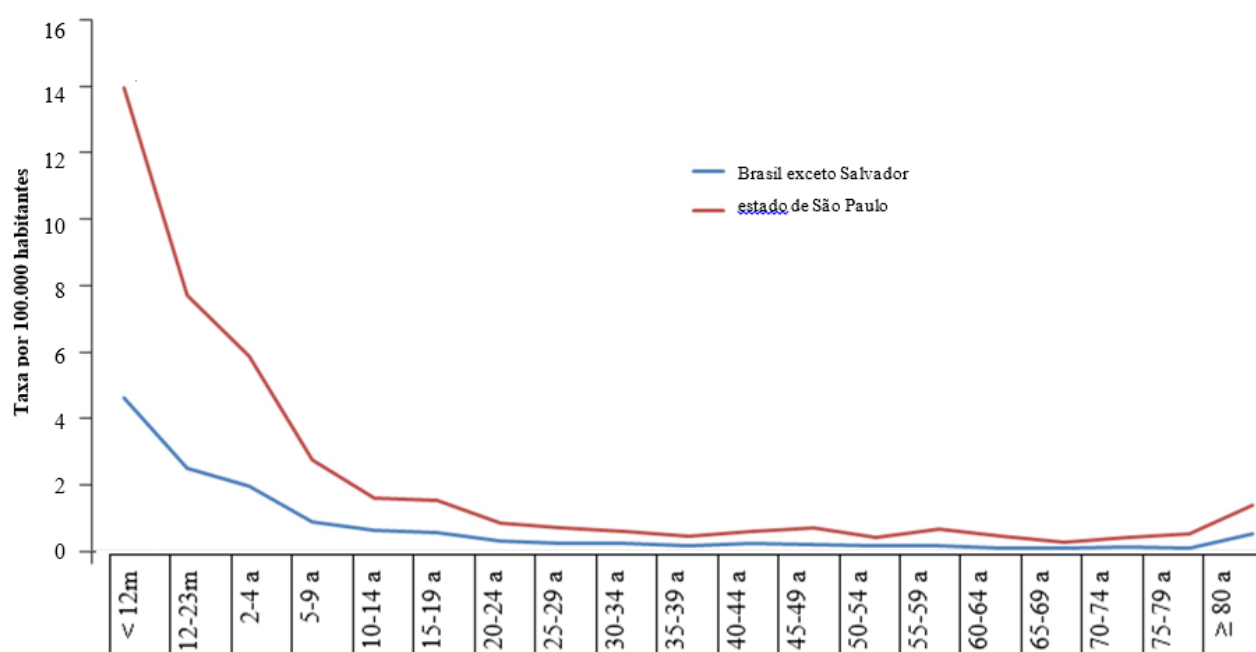


Figura 1 – Média anual das taxas de doença meningocócica invasiva pelo grupo capsular C durante os três anos do período pré-vacinação segundo faixa etária. Brasil menos dados de Salvador (linha azul) e estado de São Paulo (linha vermelha), 2008 a 2010

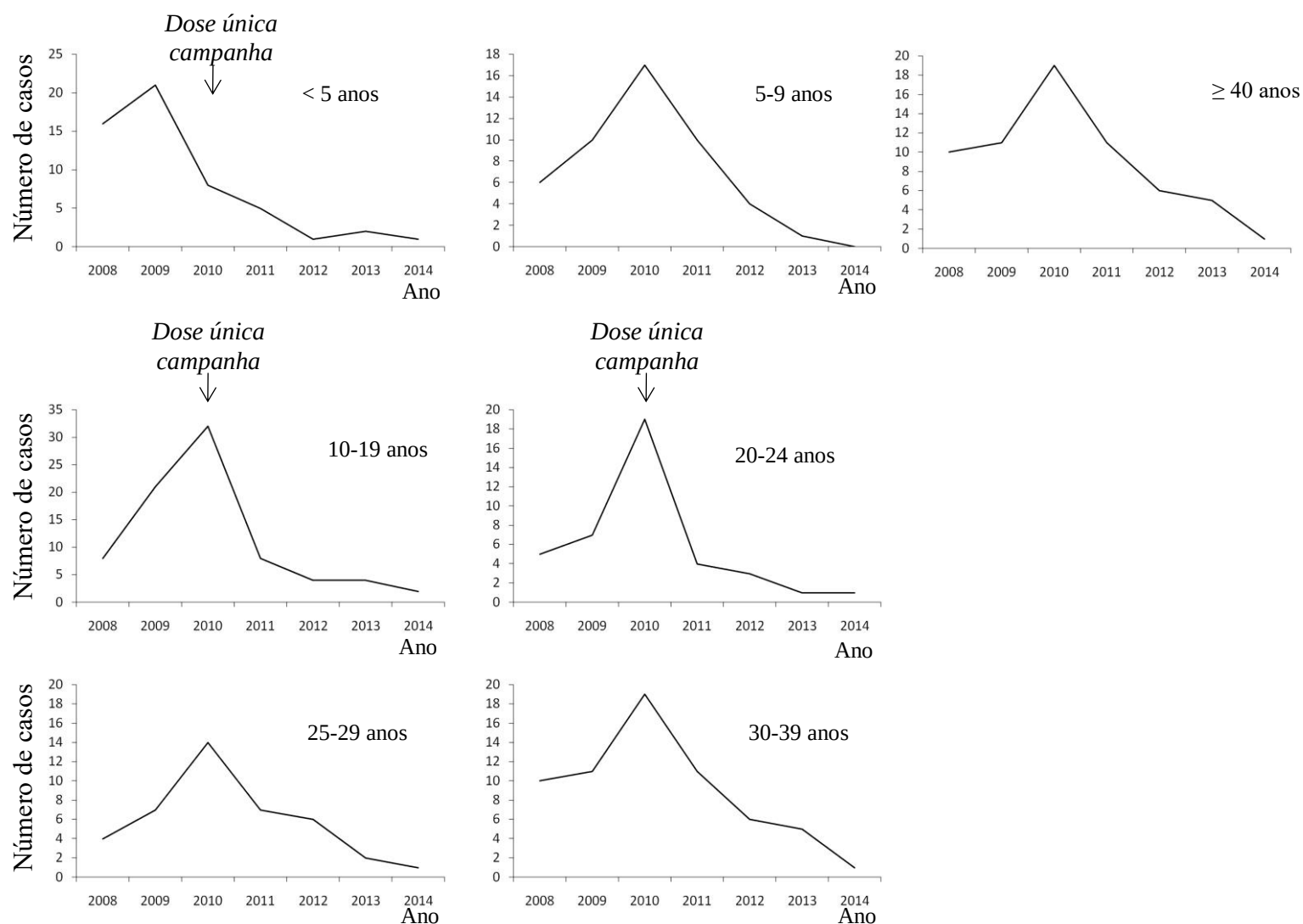


Figura 2 – Número de doença meningocócica invasiva pelo grupo capsular C de acordo com ano e faixa etária, Salvador, 2008 a 2014. Note a variação da escala no eixo y entre as faixas etárias

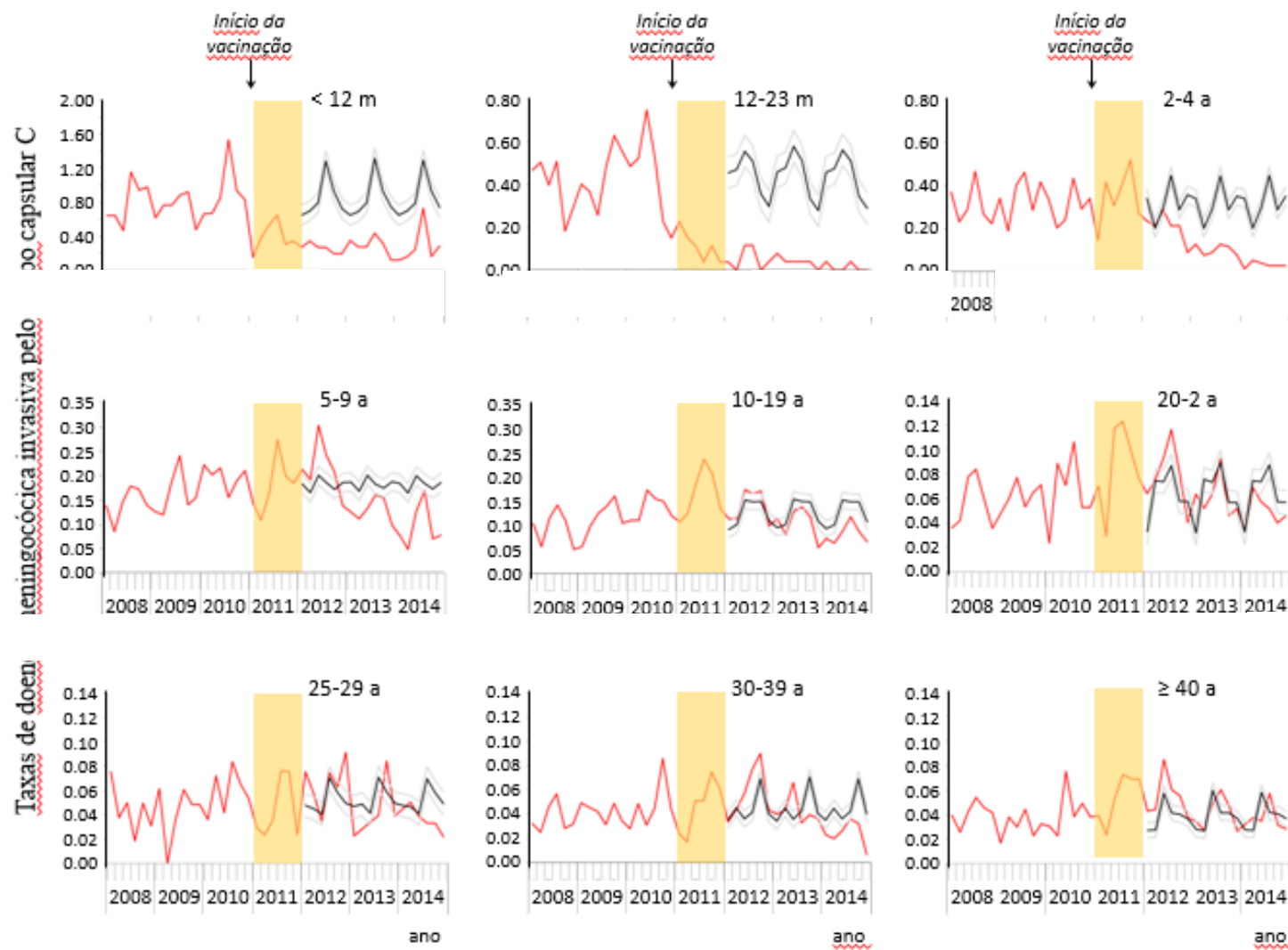


Figura 3 - Tendência das taxas de incidência bimensais de doença meningocócica pelo grupo capsular C observadas (linhas vermelhas) e preditas (linhas pretas) de acordo com as faixas etárias. Série temporal interrompida, Brasil exceto Salvador, janeiro de 2008 a dezembro de 2014. Os intervalos de confiança de 95% (linhas cinzas) foram mostrados apenas para o período pós-vacinal (2012 a 2014). A barra amarela representa o período de transição (ano de 2011), o qual foi excluído da série temporal para a análise. Observe a variação de escala no eixo y entre as diferentes faixas etárias.

Tabelas

Tabela 1 - Esquemas de imunização da vacina meningocócica conjugada C utilizadas no Brasil e Salvador de 2010 a 2014

Região	Esquema vacinal	Início da Vacinação	Vacina	Taxa de cobertura vacinal*, %				
				2010	2011	2012	2013	2014
Brasil	<i>Imunização de rotina</i>	novembro de 2010	MenC-CRM197					
	3, 5 e 12 meses		(Novartis/GSK)	26,8	100,0	96,2	99,7	95,8
Salvador	<i>Campanha de vacinação, dose única**</i>							
	< 5 anos	fevereiro de 2010	MenC-TT	92,2				
	10-14 anos	maio a agosto de 2010	(Neisvac-C®,	80,4				
	15-19 anos	junho a agosto de 2010	Baxter Vaccines)	67,4				
	20-24 anos	agosto de 2010	MenC-CRM197	40,7				
			(Novartis/GSK)					
	<i>Imunização de rotina</i>	novembro de 2010	MenC-CRM197		95,3	92,7	93,8	86,9
	3, 5 e 12 meses		(Novartis/GSK)					

Tabela 2 - Impacto da vacinação conjugada contra meningococo C nas taxas de incidência de doença meningocócica pelo grupo capsular C. Análise de série temporal interrompida*, Brasil, 2008 a 2014

Faixa etária	Calendário vacinal provável	Impacto da MenC-V								
		Previsto**		Observado**		Doença meningocócica prevenida		Redução relativa		
		número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	%	IC 95%	p-valor
Brasil										
< 12 meses	2+0	402	15,66	131	5,11	271	10,55	-67,4	-92,20; -42,50	0,000
12-23 meses	2+0 ou 2+1	205	8,02	16	0,62	189	7,40	-92,3	-106,90; -77,70	0,000
2-4 anos	2+1	467	5,89	162	2,02	305	3,87	-65,7	-103,40; -28,0	0,000
5-9 anos	†	510	3,52	386	2,65	124	0,87	-24,7	-26,50; -22,90	0,008
10-19 anos	Nenhum	828	2,45	664	1,96	164	0,49	-20,0	-22,40; -17,60	0,014
20-24 anos	Nenhum	242	1,38	202	1,15	40	0,23	-16,7	-83,40; +50,10	0,114
25-29 anos	Nenhum	202	1,12	162	0,90	40	0,22	-19,6	-27,30; -12,00	0,046
30-39 anos	Nenhum	300	0,97	241	0,78	59	0,19	-19,6	-94,40; +55,20	0,090
≥ 40 anos	Nenhum	524	0,76	546	0,79	-22	-0,03	3,9	-52,20; +60,10	0,668
continua										

continua

Faixa etária	Calendário vacinal provável	Impacto da MenC-V								
		Previsto**		Observado**		Doença meningocócica prevenida		Redução relativa		
		número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	%	IC 95 %	p-valor
Brasil menos Salvador										
< 12 meses	2+0	387	15,28	127	5,01	260	10,27	-67,20	-91,40; -43,00	0,000
12-23 meses	2+0 ou 2+1	200	7,92	16	0,63	184	7,29	-92,00	-106,80; -77,30	0,000
2-4 anos	2+1	451	5,76	162	2,04	289	3,72	-64,60	-104,50; -24,60	0,000
5-9 anos	†	471	3,28	381	2,65	90	0,63	-19,20	-28,90; -9,50	0,039
10-19 anos	Nenhum	752	2,25	654	1,96	98	0,29	-12,90	-59,80; +34,00	0,132
20-24 anos	Nenhum	199	1,15	197	1,14	2	0,01	-0,90	-80,50; +78,70	0,940
25-29 anos	Nenhum	167	0,94	153	0,86	14	0,08	-8,50	-87,40; +70,40	0,461
30-39 anos	Nenhum	243	0,80	225	0,74	18	0,06	-7,50	-99,10; +84,10	0,588
≥ 40 anos	Nenhum	473	0,69	534	0,79	-61	-0,1	14,50	-49,10; +78,10	0,256

*A série temporal interrompida foi baseada no alisamento exponencial do modelo aditivo de Holt-Winters. Os números apresentados e as taxas cumulativas se referem aos três anos do período pós-intervenção (2012-2014). **As taxas observadas do período pós-vacinal foram usadas para serem comparadas às taxas previstas, que seriam esperadas caso a vacina meningocócica conjugada contra grupo capsular C não tivesse sido introduzida pelo Programa Nacional de Imunizações. As taxas observadas do período pré-intervenção (2008-2010) foram utilizadas para prever as taxas do período pós-intervenção (2012-2014). O ano de 2011 foi excluído da análise. Os casos/taxas evitadas (redução absoluta) foram calculadas como o valor predito subtraído do valor/taxa observada. A redução relativa se refere aos três anos (2012-2014) do período pós-vacinal. A redução relativa de doença meningocócica foi calculada como taxa observada dividido pela taxa predita cumulativa no período pós-vacinal menos um. †Crianças com cinco anos de idade receberam uma dose de MenC-V (vacina meningocócica contra grupo capsular C); um terço das crianças com seis anos receberam uma dose e crianças de sete, oito e nove anos não receberam MenC-V.

Suplemento

Tabela 1 - Impacto da vacinação conjugada contra meningococo C nas taxas de incidência de doença meningocócica pelo grupo capsular C. Análise de série temporal interrompida*, estado de São Paulo, 2008 a 2014

Faixa etária	Calendário vacinal provável	Impacto da MenC-V								
		Previsto**		Observado**		Doença meningocócica prevenida		Redução relativa		
		número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	número	taxa 10 ⁵	%	IC 95%	p-valor
Estado de São Paulo										
< 12 meses	2+0	275	54,41	66	13,04	209	41,37	-76,00	-103,00; -49,10	0,000
12-23 meses	2+0 ou 2+1	127	26,05	5	1,02	122	25,03	-96,10	-107,90; -84,30	0,000
2-4 anos	2+1	281	18,41	91	5,87	190	12,54	-68,10	-115,70; -20,50	0,000
5-9 anos	†	287	10,36	216	7,77	71	2,59	-25,00	-30,50; -19,50	0,005
10-19 anos	Nenhum	374	5,74	321	4,92	53	0,82	-14,30	-83,20; +54,60	0,185
20-24 anos	Nenhum	106	2,89	108	2,95	-2	-0,06	2,10	-99,10; +103,20	0,893
25-29 anos	Nenhum	96	2,43	94	2,38	2	0,05	-2,10	-138,30; +134,20	0,908
30-39 anos	Nenhum	123	1,77	122	1,75	1	0,02	-1,1	-105,00; +102,80	0,956
≥ 40 anos	Nenhum	300	1,86	311	1,94	-11	-0,08	4,3	-69,70, +78,30	0,735

*A série temporal interrompida foi baseada no alisamento exponencial do modelo aditivo de Holt-Winters. Os números apresentados e as taxas cumulativas se referem aos três anos do período pós-intervenção (2012-2014). **As taxas observadas do período pós-vacinal foram usadas para serem comparadas às taxas previstas, que seriam esperadas caso a vacina meningocócica conjugada contra grupo capsular C não tivesse sido introduzida pelo Programa Nacional de Imunizações. As taxas observadas do período pré-intervenção (2008-2010) foram utilizadas para prever as taxas do período pós-intervenção (2012-2014). O ano de 2011 foi excluído da análise. Os casos/taxas evitadas (redução absoluta) foram calculadas como o valor predito

subtraído do valor/taxa observada. A redução relativa se refere aos três anos (2012-2014) do período pós-vacinal. A redução relativa de doença meningocócica foi calculada como taxa observada dividido pela taxa predita cumulativa no período pós-vacinal menos um. †Crianças com cinco anos de idade receberam uma dose de MenC-V (vacina meningocócica contra grupo capsular C); um terço das crianças com seis anos receberam uma dose e crianças de sete, oito e nove anos não receberam MenC-V.

Referências

1. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence*. 2014;5(1):98–126.
2. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004;364(9431):365–7.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 70, de 23 de dezembro de 2004. Brasília: Diário Oficial da União; 2004. 4p p.
4. Brasil. Introdução da vacina meningocócica C conjugada no calendário de vacinação da criança. 2010;18.
5. Ministério da Saúde. Caderneta de saúde da criança - menino. Ministério da Saúde-Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 96 p.
6. Larrauri A, Cano R, García M, De Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005;23(32):4097–100.
7. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan;25(1):79–80.
8. 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*. Elsevier Ltd; 2012;30(37):5541–6.
9. Kupek E, Puricelli RCB, Westrupp MHB. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococci in children in the Federal State of Santa Catarina, Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. The Brazilian Journal of Infectious Diseases and Contexto Publishing; 2001;5(6):324–31.
10. Safadi MAP, Berezin EN, Arlant LHF. Meningococcal disease: epidemiology and early effects of immunization programs. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(2):91–3.
11. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, Moulton LH, Chaisson RE, Cavalcante SC, et al. Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. *Am J Epidemiol*. 2008;168(11):1326–32.
12. 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):4–11.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 7th ed. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica, editor. Ministério da Saúde.

Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 816 p.

14. Snedecor G, Cochran W. Statistical methods. 8th ed. Iowa City: Iowa State University Press; 1989. 503 p.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) [Internet]. Ministério da Saúde. 2015 [cited 2015 Apr 4]. Available from: http://pni.datasus.gov.br/inf_estatistica_cobertura.asp
16. McCullagh P, Nelder J. Generalized linear models. 2nd ed. Florida: Chapman and Hall/CRC; 1998. 532 p.
17. IBGE. Estimativas da população residente com data de referência 1o de julho de 2013 enviadas para o TCU em 31/10/2013 [Internet]. 2013 [cited 2015 Apr 23]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2013/estimativa_tcu.shtm
18. Mattheus W, Hanquet G, Collard J-M, Vanhoof R, Bertrand S. Changes in Meningococcal strains in the era of a serogroup C vaccination campaign: trends and evolution in Belgium during the period 1997–2012. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139615.
19. Gentile A, Bakir J, Agosti MR, Ensinck G, Abate H, Gane AG, et al. Meningococcal disease incidence in Argentina: three years of pediatric hospital-based sentinel surveillance. 9th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases. Rio de Janeiro; 2015. p. OS05. Oral Communication Session.
20. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Elsevier Ltd; 2010;10(12):853–61.
21. Weckx L, Puccini RF, Machado AMO, Gonçalves MG, Tuboi SH, Barros ENC, et al. Cross-sectional study assessing *Neisseria meningitidis* carriage in a 1–24-year-old population in Embu das Artes (Sao Paulo, Brazil). 9th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases. Rio de Janeiro; 2015. p. PS03. Poster Session.
22. Moraes JC de, Kemp B, de Lemos APS, Outeiro Gorla MC, Lemes Marques EG, Ferreira M do C, et al. Prevalence, risk factors and molecular characteristics of meningococcal carriage among Brazilian adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(11):1197–202.
23. MacLennan J, Kafatos G, Neal K, Andrews N, Cameron JC, Roberts R, et al. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(6):950–7.
24. Brasil. Ministério da Saúde. VIGITEL 2010: Vigilância de fatores de Risco para doenças crônicas por inquérito telefônico. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde; 2011. 150 p.
25. Brasil. Ministério da Saúde. VIGITEL 2014: Vigilância de fatores de Risco para doenças crônicas por inquérito telefônico. 1st ed. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde; 2015. 152 p.

26. Action on Smoking and Health. Smoking Statistics. London: Action on Smoking and Health (ASH); 2015. 1-4 p.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Current Cigarette Smoking Among Adults—United States, 2005–2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(44):1233–40.
28. Reid J, Hammond D, Rynard V, Burkhalter R. Tobacco use in Canada : patterns and trends. 2015th ed. Riley B, Fralick P, editors. Canadian Cancer Society. Waterloo, ON: Propel Centre for Population Health Impact, University of Waterloo; 2015. 96 p.
29. Cardoso CW, Ribeiro GS, Reis MG, Flannery B, Reis JN. Effectiveness of Meningococcal C conjugate vaccine in Salvador, Brazil: a case-control study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123734.
30. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. Elsevier Ltd; 2014;14(5):397–405.
31. Hellenbrand W, Elias J, Wichmann O, Dehnert M, Frosch M, Vogel U. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Germany, 2002-2010, and impact of vaccination with meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect*. 2013;66(1):48–56.
32. Bijlsma MW, Bekker V, Brouwer MC, Spanjaard L, van de Beek D, van der Ende A. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960-2012: an analysis of national surveillance data. *Lancet Infect Dis*. Elsevier; 2014;14(9):805–12.
33. Vetter V, Baxter R, Denizer G, Sáfadi MAP, Silfverdal S-A, Vyse A, et al. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(5):641–58.
34. Borrow R, Abad R, Trotter C, van der Klis FRM, Vazquez JA. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccine*. Elsevier Ltd; 2013;31(41):4477–86.
35. Domínguez a, Cardenosa N, Izquierdo C, Sánchez F, Margall N, Vázquez J a, et al. Prevalence of *Neisseria meningitidis* carriers in the school population of Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect*. 2001;127(3):425–33.
36. Pavlopoulou ID, Daikos GL, Alexandrou H, Petridou E, Pangalis A, Theodoridou M, et al. Carriage of *Neisseria meningitidis* by Greek children: risk factors and strain characteristics. *Clin Microbiol Infect*. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2004;10(2):137–1342.
37. Bogaert D, Hermans P, Boelens H, Sluijter M, Luijendijk A, Rumke HC, et al. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in healthy Dutch children. *Clin Infect Dis*. 2005;40(6):899–902.
38. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol*.

- 2005;162(1):89–100.
39. Trotter CL, Ramsay ME. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31(1):101–7.
 40. Maiden MCJ, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis.* 2008;197(5):737–43.
 41. Trotter CL, Maiden MCJ. Meningococcal vaccines and herd immunity : lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programmes. *Expert Rev Vaccines.* 2014;8(7):851–61.
 42. Trotter CL, McVernon J, Ramsay ME, Whitney CG, Mulholland EK, Goldblatt D, et al. Optimising the use of conjugate vaccines to prevent disease caused by *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine.* 2008;26(35):4434–45.
 43. Salgado MM, Gonçalves MG, Fukasawa LO, Higa FT, Paulino JT, Sacchi CT. Evolution of bacterial meningitis diagnosis in São Paulo State-Brazil and future challenges. *Arq Neuropsiquiatr. Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria;* 2013;71(9B):672–6.
 44. Rüttimann RW, Gentile A, Parra MM, Saez-Llorens X, Safadi MAP, Santolaya ME. A consensus statement: meningococcal disease among infants, children and adolescents in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(3):284–90.
 45. Baccarini C, Ternouth A, Wieffer H, Vyse A. The changing epidemiology of meningococcal disease in North America 1945-2010. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(1):162–71.
 46. Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis.* Elsevier; 2014;14(9):813–9.
 47. Chen RT, Orenstein W a. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):99–117.