Impacto da implantação da vacina conjugada na incidência de meningite meningocócica do tipo C em crianças menores de cinco anos no Sul de Santa Catarina

Impact of the conjugated vaccine implementation on the incidence of meningococcal meningitis type C in children under five in southern Santa Catarina

Manuela Danielski Niehues[1], Betine Pinto Moehlecke Iser[2], Helena Caetano Gonçalves e Silva[3], Rafael de Castilhos Vidor[1]

RESUMO

Introdução: A Doença Meningocócica (DM) é uma infecção bacteriana aguda causada pela *Neisseria meningitidis*. Acomete principalmente crianças menores de cinco anos, sobretudo as menores de um ano. Suas manifestações clínicas variam desde doença leve até síndrome séptica e/ou meningite. Diante da letalidade da doença, o Ministério da Saúde incluiu no calendário vacinal, no segundo semestre de 2010, a vacina adsorvida meningocócica C (conjugada). **Justificativa:** Considerando a recente implementação da vacina no serviço público, é necessário avaliar o impacto desta na saúde da população. Este estudo tem como objetivo descrever a ocorrência de Meningite Meningocócica do tipo C em crianças menores de cinco anos na macrorregional Sul do Estado de Santa Catarina dois anos antes (2008 e 2009) e dois anos depois (2011-2012) após a campanha vacinal contra o meningococo C, realizada no ano de 2010. **Métodos:** Este é um estudo observacional do tipo transversal. **Resultados/Discussão:** No período estudado, houve apenas cinco casos confirmados de doença meningocócica. O baixo número de casos deve-se provavelmente à ampla utilização da vacina em clínicas particulares já em anos anteriores aos estudados. Nenhuma criança morreu devido à meningite meningocócica ou meningococcemia, sendo que estudos no Brasil em períodos anteriores à vacinação mostraram letalidade em torno de 20%. **Conclusão:** O menor número de casos e menor mortalidade pela DM demonstram maior efetividade da Vigilância Epidemiológica e efetividade do diagnóstico precoce.

UNITERMOS: Meningite, Vacina, Meningocócica.

ABSTRACT

Introduction: *Meningococcal disease (MD) is an acute bacterial infection caused by Neisseria meningitidis. It mainly affects children under five years of age, especially children under one year. Its clinical manifestations range from mild disease to septic syndrome and/or meningitis. Given the lethality of the disease, the Ministry of Health included the adsorbed meningococcal C vaccine (conjugated) in the vaccine calendar in the second half of 2010.* ***Justification:*** *Considering the recent implementation of the vaccine in the public service, it is necessary to evaluate its impact on the health of the population. This study aims to describe the occurrence of Meningococcal Meningitis type C in children under five years of age in the southern macro-region of the State of Santa Catarina two years before (2008-2009) and two years after (2011-2012) the vaccination campaign against meningococcus C carried out in 2010.* ***Methods:*** *This is an observational cross-sectional study.* ***Results/Discussion:*** *In the study period, there were only five confirmed cases of meningococcal disease. The low number of cases is likely due to the wide use of the vaccine in private clinics already years before those studied here. No child died due to meningococcal meningitis, and studies in Brazil prior to vaccination show lethality around 20%.* ***Conclusion:*** *The lower number of cases and lower mortality due to MD demonstrate greater effectiveness of the Epidemiological Surveillance and the effectiveness of early diagnosis.*

KEYWORDS: *Meningitis, Vaccine, Meningococcal.*

[1] Estudante de Medicina.

[2] Doutorado em epidemiologia (UFRGS). Professora do Núcleo de Epidemiologia da Faculdade de Medicina (UNISUL).

[3] Doutorado em andamento em Ciências da Saúde na Universidade do Sul de Santa Catarina, UNISUL, Brasil. Professora do Núcleo de Epidemiologia da Faculdade de Medicina (UNISUL).

INTRODUÇÃO

A Doença Meningocócica (DM) é uma infecção bacteriana aguda causada pela *Neisseria meningitidis*, um diplococo Gram negativo. Pode ser subdividido em grupos baseado no seu polissacarídeo capsular. Desses, oito são os que geralmente causam infecção em humanos (A, B, C, X, Y, Z, W135 e L) (1). No Brasil, desde a década de 1970, epidemias meningocócicas são associadas com os sorogrupos B e C. Durante a década de 1990, o sorogrupo B foi o mais predominante; no entanto, a partir de 2000 o sorogrupo C gradualmente substituiu o B como o mais prevalente (2).

As manifestações clínicas da DM variam, apresentando alguns casos de doença leve, mas a manifestação mais comum é a síndrome séptica e/ou meningite (3). A doença, a qual está associada a ocorrência de surtos, pode acontecer durante o ano todo, contudo sua frequência aumenta no inverno ou na estação seca. Atinge pessoas de qualquer faixa etária, porém crianças menores de cinco anos de idade são mais acometidas, sobretudo nos menores de 1 ano de idade (4). A mortalidade pode ser muito alta se a infecção não for tratada apropriadamente, e sequelas a longo prazo podem ser graves mesmo em casos manejados com sucesso (5). Por exemplo, a mortalidade de países desenvolvidos é de aproximadamente 10%, mas atinge até 50% nos países em desenvolvimento (4). No Brasil, a DM tem uma taxa de mortalidade em torno de 20% (6).

Diante da letalidade da doença, que está entre as principais causas infecciosas de morte em crianças (4), o Ministério da Saúde incluiu no segundo semestre de 2010 a vacina adsorvida meningocócica C (conjugada), visto que esse é o método mais eficaz de prevenção (4). As vacinas meningocócicas contra os diversos sorogrupos podem ser divididas em duas categorias: as que contêm polissacarídeos e as conjugadas. As primeiras contêm polissacarídeos da cápsula bacteriana, as quais conferem proteção por tempo limitado (3-5 anos), com reduzida eficácia em crianças de baixa idade (particularmente abaixo de 2 anos). Já a segunda, que está sendo utilizada na rede pública de saúde do Brasil, apresenta elevada eficácia, proteção prolongada (possivelmente por toda a vida; entretanto, a duração ainda não é conhecida) e boa resposta em menores de um ano (4).

A vacinação ativa oferecida pelo Sistema Único de Saúde está indicada para crianças entre 3 meses e 1 ano de idade. O esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 ml, com intervalo de 2 meses entre as doses, e um reforço de 1 dose, preferencialmente entre 12 e 15 meses de idade. No entanto, se a primeira dose for administrada com 10 ou 11 meses de idade, o reforço não se faz necessário. No primeiro ano de introdução da vacina, a campanha se estendeu para crianças entre 12 e 24 meses, e neste caso foi administrada dose única de 0,5 ml, sem a necessidade de reforço (4). A administração é exclusivamente pela via intramuscular profunda, de preferência na área ântero-lateral da coxa da criança (4).

Muitos países alcançaram uma importante redução na incidência da doença meningocócica pelo sorogrupo C após campanhas de vacinação em massa, e a sua eficácia foi estudada em diferentes pesquisas no Reino Unido. Foi observado que a vacina é efetiva após 9 meses da vacinação tanto em crianças (92% de proteção) quanto em adolescentes (97% de proteção) (7). Além disso, entre as crianças vacinadas aos 2, 3 e 4 meses de idade, houve uma redução muito grande na proteção após um ano (8), sendo essa redução consideravelmente menor em crianças vacinadas entre 5 e 11 meses de idade. Essa observação levou à recomendação da aplicação da dose de reforço aos 12 meses de vida (8,9). Outra importante observação foi que a incidência de DM por sorogrupo C diminuiu também em pessoas não vacinadas, o que sugere imunização em rebanho. A redução encontrada foi de 67% em pessoas entre 1 e 17 anos de idade, e de 35% em pessoas maiores de 25 anos de idade (10).

Considerando a recente implementação da vacina no serviço público, é necessário avaliar o impacto desta na saúde da população, observando se houve redução significativa no número de casos ou alteração do perfil epidemiológico dos pacientes acometidos pela doença, especialmente as crianças menores de 5 anos.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Descrever a ocorrência de Meningite Meningocócica do tipo C em crianças menores de cinco anos na macrorregional Sul do estado de Santa Catarina dois anos antes (2008 e 2009) e dois anos depois (2011-2012) após a campanha vacinal contra o meningococo C, realizada no ano de 2010.

Objetivos Específicos

1. Descrever o número de casos suspeitos e confirmados de doença meningocócica em crianças menores de cinco anos ocorridos na região antes (2008-2009) e depois (2011-2012) da campanha vacinal, de acordo com o sorotipo identificado.
2. Caracterizar os casos confirmados de doença meningocócica do tipo C em crianças menores de cinco anos ocorridos na região antes (2008-2009) e depois (2011-2012) da campanha vacinal.
3. Descrever os principais sinais e sintomas apresentados pelas crianças menores de cinco anos com confirmação de doença meningocócica do tipo C e qual o método de confirmação dos casos.
4. Investigar a situação vacinal dos casos confirmados de doença meningocócica em crianças menores de cinco anos ocorridos.
5. Relatar a evolução dos casos (número de óbitos e sequelas) devido à doença nos dois períodos analisados.

MÉTODOS

Tipo de Estudo

Será realizado estudo observacional do tipo transversal, sendo estudadas todas as notificações de doença meningocócica em crianças menores de cinco anos da macrorregional Sul do estado de Santa Catarina, que engloba as microrregiões de Tubarão (20ª gerência), Criciúma (21ª gerência), Araranguá (22ª gerência), Braço do Norte (36ª gerência) e Laguna (19ª gerência), disponíveis no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), no período pré (2008 e 2009) e pós (2011-2012) implantação da vacina.

Critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídas no estudo, inicialmente, todas as notificações de casos suspeitos de doença meningocócica em menores de cinco anos da macrorregional Sul. Para avaliação da incidência da doença, posteriormente serão considerados apenas os casos confirmados de meningite meningocócica na população de interesse.

Serão excluídas do estudo as fichas de notificações sem informações básicas imprescindíveis para análise, como confirmação do caso, idade do paciente, tipo de meningite vinculado e evolução clínica.

Métodos de Coleta de Dados

Após aprovação da gerência de vigilância epidemiológica da Regional de Saúde e do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unisul, o banco de dados contendo as notificações de meningite em crianças menores de cinco anos será compilado por uma funcionária do setor previamente contatada e disponibilizado aos pesquisadores, sem dados de identificação como nome, nome da mãe e endereço. Essa mesma funcionária auxiliará na descrição do processo de implantação da vacina nos municípios da macrorregião.

A obtenção de dados se iniciará após a aprovação de todas as instituições envolvidas e do CEP-Unisul, sendo estimado o início em maio de 2015. Após a revisão e limpeza do banco de dados, os dados necessários ao estudo serão compilados em uma planilha de Excel. Serão avaliados, ano a ano: características demográficas, como idade, sexo, etnia, naturalidade e características clínicas apresentadas pelos pacientes (sinais e sintomas apresentados, data do início dos sintomas, doenças preexistentes), bem como informações referentes à notificação e à investigação do caso e à situação vacinal. O cálculo da incidência da doença terá como base populacional o número de crianças menores de cinco anos residentes nos municípios que compõem a macrorregião em cada período do estudo e, para comparação do período pré e pós-vacinação, será utilizada a população média de cada período (2008-2009) e (2011-2012).

As variáveis quantitativas serão descritas por medidas de tendência central e dispersão dos dados (média e desvio-padrão ou mediana e distância interquartis), e as variáveis qualitativas serão descritas por meio de frequência (%) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Os testes de associação que serão utilizados serão o qui-quadrado para as variáveis qualitativas e o teste t-Student para as análises quantitativas, ou correspondentes não paramétricos. A comparação de incidências nos períodos pré e pós-vacinação utilizará como medida de associação a razão de riscos (RR), com intervalo de confiança de 95%. O nível de significância adotado será de 5%. Os resultados do estudo serão discutidos em um relatório final e na forma de pôster e artigo científico em meio acadêmico e científico.

A presente pesquisa será encaminhada para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-Unisul) e, após aprovação do mesmo, a coleta de dados será efetuada, conforme descrito anteriormente. Será garantida a confiabilidade dos dados, sem a identificação dos participantes da pesquisa. Os preceitos éticos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde serão respeitados.

RESULTADOS

Nos anos de 2008 e 2009, no período anterior à implantação da vacina, foram notificados 415 casos suspeitos de meningite por meningococo e nos anos de 2011 e 2012, período pós-implantação, 259 casos. No período compreendido entre 2008 e 2012, ocorreram 5 casos confirmados de doença meningocócica. Este período do estudo demonstra uma ampla variação no número de casos notificados de meningite. Comparando o número de casos notificados de meningite meningocócica, confirmados ou descartados, e confirmados para outra etiologia de meningite, em 2008 e 2009, tem-se 148 casos e, nos anos de 2011 e 2012, 81 casos.

O tipo de meningite mais apresentado nesses quatro anos foi a meningite asséptica, somando 160 casos do total. A meningite foi classificada como não especificada em 31 casos, e como por outras bactérias em 25 casos. Houve 4 casos de meningite meningocócica, 3 casos de meningite tuberculosa, 2 casos de meningite por pneumococo, 1 de meningococcemia e 4 casos de meningite por outra etiologia.

No período em estudo, considerando todos os casos de meningite confirmados em geral, a doença acometeu mais crianças do sexo masculino, variando entre 57,80% e 70% dos casos nos anos estudados. Quanto à incidência da doença na população estudada, no período de 2008-2009, era de 119,91/100.000, enquanto no período de 2011-2012, a incidência caiu para 67,76/100.000. A incidência por idade e ano de notificação está especificada no Gráfico 1.

Quanto aos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, febre foi o mais relatado, seguido por vômito e cefaleia (Gráfico 2), além de outras manifestações, como diarreia e sonolência.

A presença de comorbidades foi pouco observada, sendo que as mais presentes foram Aids/HIV e hidrocefalia (Gráfico 3).

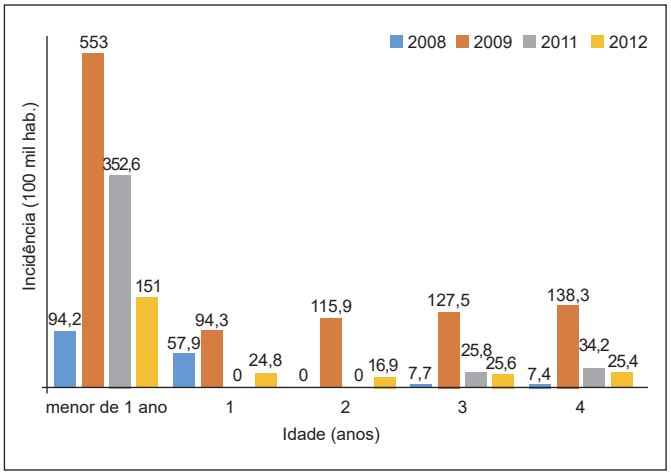


Gráfico 1 – Incidência de meningites segundo idade, por 100.000 hab.

Fonte: Datasus/2015.

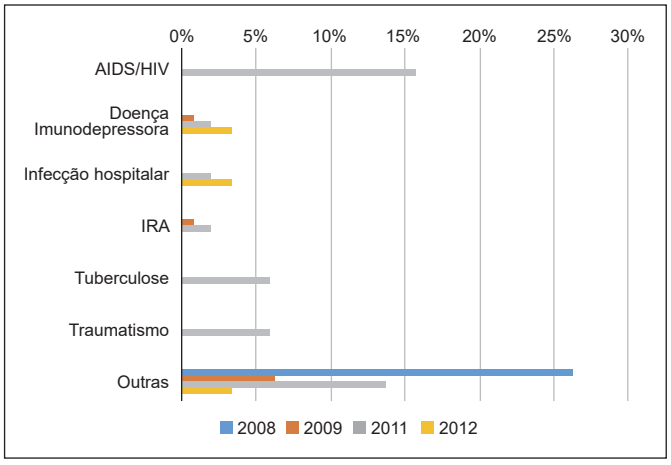


Gráfico 3 – Comorbidades relatadas pelos casos confirmados, segundo ano.

Fonte: Datasus/2015.

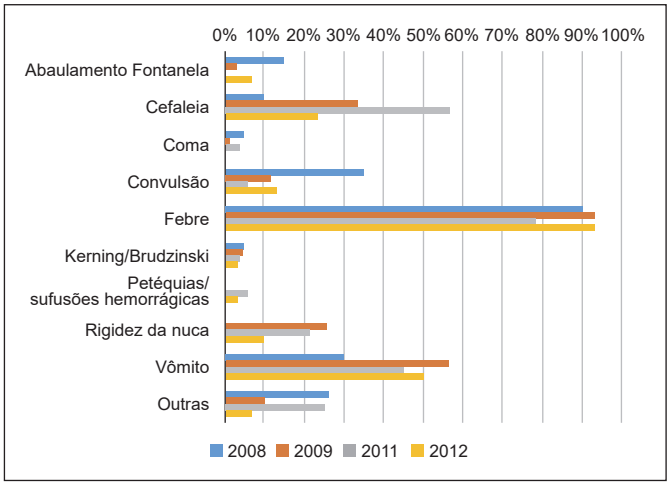


Gráfico 2 – Sinais e sintomas relatados pelos casos confirmados, segundo ano.

Fonte: Datasus/2015.

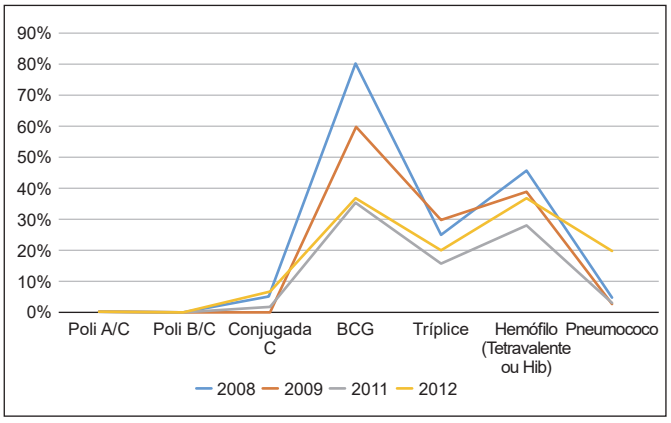


Gráfico 4 – Porcentagem de casos confirmados que receberam vacina, segundo ano.

Fonte: Datasus/2015.

Na maioria dos casos (em média de 90,83% – máx. 92,20% e mín. 89,70%), relatou-se desconhecer contato prévio com casos suspeitos de meningite.

Dentre os critérios de confirmação utilizados, a quimiocitologia do líquor foi utilizada em 81,65% dos casos, a cultura em 11,35%, a aglutinação pelo látex em 1,74%, o clínico-epidemiológico em 1,74%, o clínico em 1,31%, o PCR em 0,87%, a bacterioscopia em 0,43% e em 0,87% foram utilizados outros métodos.

O aspecto do líquor foi predominantemente límpido (em média de 71,23% dos casos), enquanto o aspecto turvo apareceu, em média, em 19,93% dos casos. Outros aspectos apareceram de forma isolada.

A porcentagem de doentes hospitalizados em 2008, 2009, 2011 e 2012 foi, respectivamente, 70%, 44,50%, 96% e 90%. O tempo mediano de internação foi de 14 dias em 2008, 7 dias em 2009, 4 dias em 2011 e 3 dias em 2012.

Foram registrados 9 óbitos devido à meningite, sendo que nenhuma criança morreu em virtude da meningite meningocócica ou meningococcemia.

Grande parte das crianças que contraíram a doença não havia tomado as vacinas contra os agentes causadores de meningite. O Gráfico 4 mostra a frequência das crianças que receberam vacinas por ano.

A maioria das crianças com meningite confirmada não recebeu a vacina conjugada C. Apenas 5% das crianças foram vacinadas em 2008, nenhuma criança foi vacinada em 2009, apenas 2% em 2011 e 7,1% em 2012.

Dentre as macrorregiões estudadas, a com maior número de casos em todos os anos foi a região de Criciúma (Gráfico 5). A região de Braço do Norte não apresentou casos nesses quatro anos.

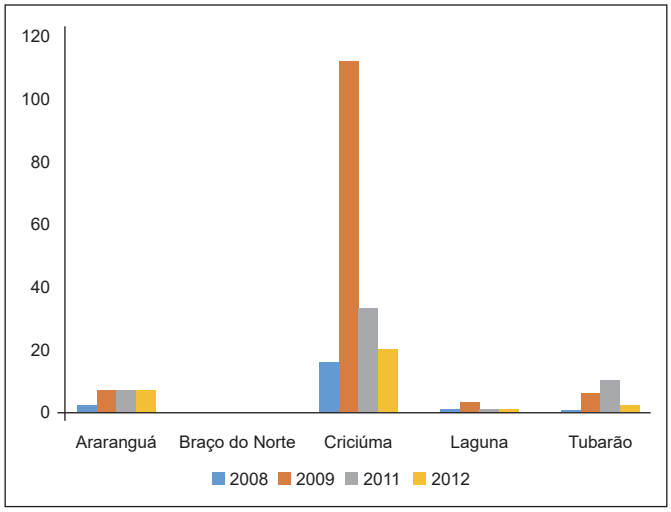


Gráfico 5 – Número de casos, por região, a cada ano.

Fonte: Datasus/2015.

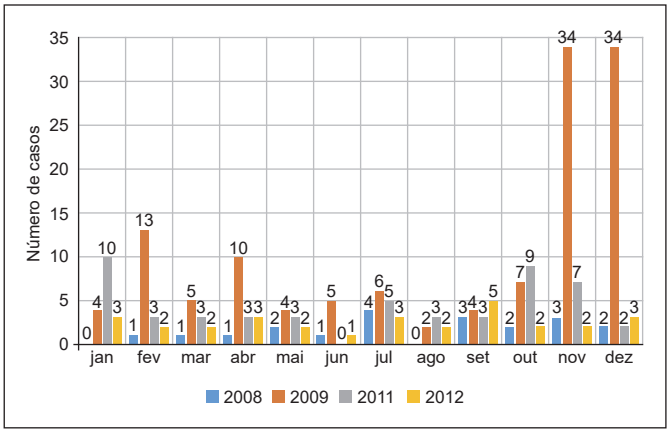


Gráfico 6 – Distribuição dos casos de meningite por meses e anos.

Fonte: Datasus/2015.

A incidência da doença foi maior nos meses de novembro, dezembro, outubro e fevereiro, meses de clima quente na região, conforme mostrado no Gráfico 6.

Houve uma perda de 3 pessoas no ano de 2011 por não constar a data de nascimento, e 17 casos do número final foram descartados por serem suspeitas de outros tipos de meningite que não a meningocócica, como primeiro critério diagnóstico.

Não foi possível determinar todos os sorotipos das meningites confirmadas, pois esta informação não estava presente no banco de dados, embora faça parte da ficha de notificação, apesar do sorotipo mais prevalente ser o WC135.

DISCUSSÃO

Foi observada uma redução de 37,59%, comparando-se o número de casos suspeitos de meningite meningocócica nos períodos pré e pós-vacinal, o que significa que menos crianças tiveram que passar pela investigação para confirmação da meningite, menos exames, tempo, recursos empregados e mais segurança para a criança, que não foi submetida a nenhum procedimento desnecessariamente. As crianças de 0-5 anos com diagnóstico confirmado de meningite meningocócica representaram apenas 2,1% de todos os tipos de meningites confirmados.

Estudo que analisou casos de meningite na região da Amurel, de 1994 a 2009, apontou que a meningite meningocócica na população geral representou 12,1% dos casos (11). O baixo número de casos, mesmo dois anos antes da introdução da vacina meningocócica conjugada C no calendário vacinal na rede pública, deve-se provavelmente à ampla utilização da vacina em clínicas particulares já nos anos anteriores aos estudados.

Nos anos de 2008, 2009, 2011 e 2012, respectivamente, a meningite asséptica teve uma incidência de 25,48; 159,97; 42 e 36,65/100.000 habitantes. Esses dados se mostram muito superiores a resultados obtidos em Atenas, onde a incidência em crianças de 1-5 anos foi de 26/100.000 (12).

A meningite em geral ocorreu mais em crianças do sexo masculino, o que está de acordo com a literatura estudada (11,12,13). A faixa etária mais acometida, em todos os anos, foi a de menores de um ano. Verificou-se que a incidência de meningite é normalmente maior em menores de dois anos, especialmente em menores de um ano (13,14). A Região de Criciúma apresentou a maior incidência no período. O maior número de casos foi registrado em 2009.

Comparando-se o número de casos totais confirmados de meningite de todas as etiologias entre o período pré e pós-campanha de vacinação, observou-se uma redução de 43,4%. Isso demonstra maior efetividade do cuidado e trabalho da vigilância epidemiológica quanto à identificação e investigação nos casos suspeitos, bem como com seus comunicantes desde os serviços de atenção primária em saúde.

O sinal clínico mais observado foi a febre, seguido por vômito e cefaleia. Segundo Harrison *et al.*, febre e vômitos normalmente são os sinais e sintomas mais descritos em lactentes e crianças pequenas; no entanto, cefaleia raramente é descrita no início da infância (15) A comorbidade mais apresentada foi Aids/HIV. Sabe-se que crianças infectadas pelo HIV são 60 vezes mais susceptíveis à DM do que crianças não infectadas (16).

O exame laboratorial predominantemente utilizado para a confirmação diagnóstica foi o quimiocitológico do líquor. Tal exame traduz a intensidade do processo infeccioso e orienta a suspeita clínica, contudo, não deve ser utilizado para conclusão do diagnóstico final, devido ao seu baixo grau de especificidade (17). O reflexo da ampla utilização do quimiocitológico do líquor como exame único para o diagnóstico foi a falta de especificação dos tipos de meningite, sendo que 69,86% dos casos foram classificados como asséptica, 13,53% não especificado, 10,9% por outras bactérias e 1,74% por outra etiologia.

O aspecto do líquor foi predominantemente límpido, o que está de acordo com o fato de a maior parte das meningites ser classificada como asséptica (13).

É importante notar que o desfecho final de óbito por meningite ocorreu em 3,9% dos casos, uma porcentagem consideravelmente menor comparando-se com dados de outros estudos. No período de 1996 a 2009, na região da Amurel, o óbito foi desfecho em 10% dos casos em indivíduos menores de 14 anos (11). Além disso, considerando somente a doença meningocócica, não houve óbito registrado no período. Estudos realizados no Brasil apontam uma letalidade em torno de 20% para a doença meningocócica em anos anteriores às campanhas de vacinação (14,15,18). Em Sorocaba/SP, no período de 1999 a 2008, a letalidade da doença meningocócica em criança de 0-4 anos foi de 26,4% (19). Essa informação demonstra maior efetividade da Vigilância Epidemiológica e efetividade do diagnóstico precoce. Guias de vigilância epidemiológica para instrução de profissionais da saúde e de unidades de ensino foram decisivos para tal eficácia. Hoje, casos suspeitos de meningite devem ser imediatamente notificados para a vigilância epidemiológica, a qual faz a busca ativa de possíveis casos em contatos íntimos do doente e aplica medidas de controle para prevenir surtos. Além disso, todo caso suspeito é investigado até ser confirmado ou descartado com testes laboratoriais (17).

Observou-se que a maioria das crianças com meningite confirmada não recebeu a vacina conjugada C. Em um hospital de referência em Salvador/BA, foi realizado estudo da incidência de meningite antes e depois da introdução da campanha vacinal contra a doença meningocócica e constatou-se que, após a campanha, os indivíduos não contemplados com a vacina foram os responsáveis pelo maior número de casos da doença (20). Na Inglaterra, no entanto, estudos demonstram que houve uma expressiva redução até mesmo em grupos etários não vacinados. Esse fato deve-se, provavelmente, à redução do número de portadores da bactéria em nasofaringe, o que ajuda a proteger não só os indivíduos vacinados, mas também o restante da população (10).

Os meses de maior incidência de meningite foram novembro e dezembro, o que condiz com o alto número de meningites assépticas, a qual ocorre principalmente no verão (12), embora percebe-se que há distribuição de casos no ano todo.

Apesar de os dados do trabalho serem animadores e mostrarem um baixo número de doença meningocócica na região estudada, é importante notar que, em virtude do grande número de meningites notificadas sem identificação do agente etiológico, tal número está provavelmente sendo subestimado. Recentemente, hospitais sentinelas no estado de São Paulo fizeram um estudo com realização de técnicas de biologia molecular (reação em cadeia de polimerase em tempo real, RT-PCR) para pesquisa de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus Influenzae* B nas amostras de sangue e de líquido cefalorraquídeo (LCR), coletadas de pacientes com diagnóstico de meningite. Foi demonstrado um aumento de 52, 85 e 20%, respectivamente, na identificação desses agentes em comparação aos métodos convencionais de cultura (21). É notório, portanto, a necessidade da ampliação da disponibilidade dessas técnicas de biologia molecular às diversas regiões do País, para que se tenham estudos com resultados mais fidedignos.

CONCLUSÃO

No período anterior à campanha de vacinação, foram notificados 415 casos suspeitos de meningite. Já no período após a campanha, foram 259 casos. Apenas 5 casos de doença meningocócica foram confirmados em todo o período. Sobre as meningites em geral, a etiologia de maior incidência no período foi a asséptica, e a doença acometeu mais crianças do sexo masculino e menores de um ano de idade. Nove óbitos foram registrados, nenhum devido à doença meningocócica. Dentre as crianças com meningite em geral, a grande maioria não recebeu a vacina meningocócica conjugada C.

REFERÊNCIAS

1. Apicella M. Microbiology and pathobiology of Neisseria meningitides. 2014 Jun 27 [citado em 2014 Out 26]. In: UpToDate [Internet]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/microbiology-and-pathobiology-of-neisseria-meningitidis?source=see_link
2. Cardoso CW, Pinto LLS, Reis MG, Flannery B, Reis JN. Impact of vaccination during an epidemic of serogroup C meningococcal disease in Salvador, Brazil. Vacinne. 2012; 30(37): 5541-6.
3. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância epidemiológica, Coordenação-geral do programa nacional de imunizações. Introdução da vacina meningocócica C (Conjugada) no calendário de vacinação da criança. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
4. Branco RG, Amoretti CF, Tasker RC. Meningococcal disease and meningitis. Jornal de pediatria. 2007; 83(2 Suppl): S46-53.
5. Apicella M. Meningococcal vaccines. 2014 sep [citado em 2014 Out 26]. In: UpToDate [Internet]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/meningococcal-vaccines?source=machineLearning&search=meningococica&selectedTitle=3%7E150&anchor=H28§ionRank=6
6. de Moraes JC, Barata RB. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas. Cad Saude Publica. 2005; 21(5): 1458-71.
7. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet. 2001; 357(9251): 195-6.
8. 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): 195-6.
9. Offit PC, Peter G. Meningococcal conjugate vaccine in the UK: an update. Lancet. 2004; 364: 309-310.
10. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. BMJ. 2003; 326: 365.
11. Pedro L, Rogerio W, Menegali TT, Maurici R. Perfil epidemiológico das meningites no sul de Santa Catarina entre 1994 e 2009. 2011;9(3):2009-12.
12. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, Daikos GL, Lagona E, Douridas P, et al. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. PLoS One [Internet]. 2007;2(7):e674. Recuperado de: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0000674

13. Oms. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2nd edition. Int Organ [Internet]. 1997;17:82. Recuperado de: http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/whoemcbac983.pdf
14. Tauil MC. Aspectos epidemiológicos da doença meningocócica no Distrito Federal, 2000 a 2011. [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2013.
15. Longo, Dan L. et al. Medicina interna de Harrison. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 2 v.
16. Cohen C, Singh E, Wu HM, Martin S, de Gouveia L, Klugman KP, et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. AIDS [Internet]. 2010;24(9). Recuperado de: http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2010/06010/Increased_incidence_of_meningococcal_disease_in.15.aspx
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009.
18. Divisão de Imunização. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratórias. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São. Vacina conjugada contra o meningococo C. Inf Técnico. 2010;7(81):26-31.
19. State SP, Maria D, Zanetta T. A doença meningocócica na região de Sorocaba, São Paulo, Brasil , no período de 1999 a 2008. 2012;28(12):2397-401.
20. Nunes C de LX, Barreto FMG, Sacramento JR do. Impacto da vacinação contra o meningococo C na ocorrênia de doença meningocócica em hospital especializado. Rev Baiana Saúde Pública. 2013;37(1):108-21.
21. Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Salgado MM, Shutt KA, Carvalhanas TR, et al. Incorporation of real-time PCR into routine Public Health Surveillance of Culture Negative Bacterial meningitis in São Paulo, Brazil. PLoS One. 2011;6(6).

✉ Endereço para correspondência
Manuela Danielski Niehues
Travessa Armazém, 30/401
88.790-000 – Laguna, SC – Brasil
☎ (48) 99924-2260
muh_niehues@hotmail.com
Recebido: 13/5/2016 – Aprovado: 28/7/2016