

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

ESCOLA DE MEDICINA

CAMILLA DIAS ROSA SALLES

MARCELA CRISTINA RODRIGUES DE SOUZA

**ANÁLISE DO IMPACTO DA VACINAÇÃO ANTI-PNEUMOCÓCICA
EM CRIANÇAS DE 0 A 4 ANOS NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 10 ANOS
E O AUMENTO DA PREVALÊNCIA DE MENINGITE CAUSADA POR
SOROTIPOS NÃO CONTEMPLADOS NA VACINA**

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

ESCOLA DE MEDICINA

CAMILLA DIAS ROSA SALLES

MARCELA CRISTINA RODRIGUES DE SOUZA

**ANÁLISE DO IMPACTO DA VACINAÇÃO ANTI-PNEUMOCÓCICA
EM CRIANÇAS DE 0 A 4 ANOS NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 10 ANOS
E O AUMENTO DA PREVALÊNCIA DE MENINGITE CAUSADA POR
SOROTIPOS NÃO CONTEMPLADOS NA VACINA**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a
conclusão do Curso de Medicina

**Orientador: Professora Cláudia Beatriz Oliveira Castro
de Medina Coeli**

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CAMILLA DIAS ROSA SALLES
MARCELA CRISTINA RODRIGUES DE SOUZA

**ANÁLISE DO IMPACTO DA VACINAÇÃO ANTI-PNEUMOCÓCICA
EM CRIANÇAS DE 0 A 4 ANOS NO BRASIL NOS ÚLTIMOS 10 ANOS
E O AUMENTO DA PREVLÊNCIA DE MENINGITE CAUSADA POR
SOROTIPOS NÃO CONTEMPLADOS NA VACINA**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias
2021

DEDICATÓRIA

Aos nossos pais e irmãos, por nunca terem medido esforços para proporcionarem um ensino de qualidade durante todo o período escolar.

A nossa orientadora Cláudia Beatriz Oliveira Castro de Medina Coeli, que conduziu o trabalho com paciência e dedicação, sempre disponível a compartilhar todo o seu vasto conhecimento.

Aos nossos amigos, pelo companheirismo, pela cumplicidade e pelo apoio em todos os momentos delicados de nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que fez com que nossos objetivos fossem alcançados, durante todos estes anos de estudos. Aos nossos pais e irmãos, que nos deram incentivo nos momentos difíceis e compreenderam a ausência enquanto nos dedicávamos à realização deste trabalho. aos amigos, que sempre estiveram ao nosso lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo deste período de tempo. À professora Cláudia Beatriz Oliveira Castro de Medina Coeli por ter sido nossa orientadora e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade. E à todos os professores, pelas correções e ensinamentos que nos permitiram apresentar um melhor desempenho no processo de formação profissional ao longo do curso. Por fim, a todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o nosso processo de aprendizado.

EPÍGRAFE

"Onde quer que a arte da medicina seja amada, haverá também amor pela humanidade."

Hipócrates (460 a. C. a 370 a. C.)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A meningite bacteriana aguda é uma inflamação grave das meninges e do espaço subaracnóideo. No Brasil, o pneumococo é a segunda maior causa de meningite bacteriana e as crianças de até 2 anos são as mais acometidas. A partir de 2010, a vacina conjugada 10-valente, foi disponibilizada para crianças menores de 1 ano. As manifestações clínicas são variáveis e em recém-nascidos e lactentes são mais inespecíficas. O diagnóstico de certeza é obtido por meio da análise do líquido cefalorraquidiano. O tratamento empírico recomendado é associação de vancomicina a cefalosporina de 3ª geração. **MÉTODOS:** Realizada revisão bibliográfica não sistemática nas plataformas Pubmed, BVS e Uptodate e coleta de dados no DataSUS com objetivo de analisar o impacto da vacinação anti-pneumocócica em crianças de 0 a 4 anos, entre os anos 2011 e 2021, no Brasil. **RESULTADOS:** Foram notificadas 11.577.420 internações. Os meses de maior prevalência foram entre março e julho e os anos foram 2011-2013, respectivamente. Os anos de maior prevalência foram 2015-2017. A maior cobertura vacinal ocorreu no ano de 2018 (95,25%), seguida pelos anos 2016 (95%) e 2015 (94,23%), já a menor ocorreu em 2020 (81,17%). A cobertura vacinal total no Brasil correspondeu a 88,34%. **CONCLUSÃO:** A cobertura vacinal está defasada considerando-se a meta, de pelo menos 95%, determinada pelo Programa Nacional de Imunizações. Pode-se inferir que é necessária intervenção dos gestores de saúde. Apesar das internações referirem-se a meningite, de um modo geral, percebe-se que uma alta cobertura vacinal se correlaciona com números menores de internação.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The acute bacterial meningitis is a severe inflammation of the meninges and the subarachnoid space. In Brazil, the pneumococcus is the second biggest cause of bacterial meningitis and the children up to 2 years old are the most affected. Since 2010, the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine has been available for children under 1 year of age. The clinical manifestations are variable and, in the newborns and infant, they are more unspecific. The certain diagnostic is obtained by analyzing the cerebrospinal fluid. The recommended empirical therapy is the association of vancomycin to third-generation cephalosporin. **METHODS:** Carried out a non-systematic literature review at the platforms Pubmed, BVS and Uptodate and a data collect at DataSUS aiming to analyze the impact of pneumococcal vaccination in children aged 0 to 4 years old, between 2011 and 2021, in Brazil. **RESULTS:** 11,577,420 hospital admissions were reported. The months with the highest prevalence The years of lowest prevalence were 2015-2017. The highest vaccination coverage occurred in 2018 (95,25%), followed by 2016 (95%) and 2015 (94,23%), while the lowest occurred in 2020 (81,17%). The total vaccination coverage in Brazil corresponded to 88,34%. **CONCLUSION:** The vaccination coverage is outdated considering a target of at least 95% specified by the National Immunization Program. It can be inferred that intervention by health managers is necessary. Although hospitalizations refer to meningitis, in general, it is clear that high vaccination coverage is correlated with lower numbers of hospitalizations.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS / ILUSTRAÇÕES / TABELAS E QUADROS

Tabela 1: Agentes etiológicos da meningite bacteriana aguda pediátrica de acordo a faixa etária.

Tabela 2: Número de internações segundo mês de processamento na faixa etária de 0-4 anos no período de Jan/2011-Jul/2021.

Tabela 3: Número de internações segundo ano de processamento na faixa etária de 0-4 anos no período de Jan/2011-Jul/2021.

Tabela 4: Número de internações por sexo e etnia segundo regiões do Brasil na faixa etária de 0-4 anos no período de Jan/2011-Jul/2021.

Tabela 5: Cobertura vacinal da Pneumo 10v no Brasil no período de Jan/2011-Jul/2021.

Gráfico I – Cobertura vacinal pela pneumocócica 10-valente em porcentagem (%) no Brasil entre os anos de 2011 e 2021.

Gráfico II – Número de internações por meningite bacteriana em crianças de 0-4 anos no Brasil entre os anos de 2011 e 2021.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
3. OBJETIVOS	16
3.1 GERAL	17
3.2 ESPECÍFICOS	17
4. MATERIAIS E MÉTODOS	17
5. RESULTADOS	17
6. DISCUSSÃO	20
7. CONCLUSÃO.....	23
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

A meningite bacteriana aguda é uma inflamação grave das meninges e do espaço subaracnóideo. A inflamação também pode envolver o córtex cerebral e a medula espinhal devido à sua proximidade anatômica (DAVIS, 2018)⁴. A morbimortalidade associada aos quadros de infecção de sistema nervoso central mantém-se elevados apesar do desenvolvimento de novas tecnologias moleculares para o diagnóstico e dos avanços no tratamento dos casos graves. O diagnóstico precoce e o início rápido da terapia antimicrobiana empírica e adjuvante são vitais para prevenir sequelas e reduzir o risco de morte⁵. A vacinação é estratégia fundamental na redução de doença invasiva por *Streptococcus pneumoniae* e também por *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo B.

A incidência de meningite bacteriana em países desenvolvidos é de 5-10/100.000 pessoas por ano⁵. No Brasil, o pneumococo é a segunda maior causa de meningite bacteriana e as crianças de até 2 anos são as mais acometidas. Trata-se de uma bactéria que se apresenta como diplococos gram-positivos, alfa-hemolíticos e não agrupáveis, possui mais de 90 sorotipos capsulares imunologicamente distintos.

A partir de 2010, a vacina conjugada 10-valente, que protege contra 10 sorotipos, foi disponibilizada no calendário de vacinação para crianças menores de 1 ano⁹.

Os principais agentes etiológicos das meningites bacterianas na faixa etária pediátrica estão dispostos na tabela 1.

Tabela 1: Agentes etiológicos da meningite bacteriana aguda pediátrica de acordo a faixa etária.

Faixa etária	Agentes etiológicos
< 1 mês	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella sp</i> , <i>Enterobacter</i> e outros gram negativos
1-3 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Haemophilus influenzae B</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
3 meses a 7 anos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>H. influenzae B</i>
> 7 anos	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>

Fonte: Adaptado de RODRIGUES, Rodrigo Douglas, 2016.

As principais manifestações em neonatos e lactentes incluem: febre ou hipotermia, irritação ou letargia, recusa alimentar, icterícia, diarreia, vômitos e abaulamento da fontanela anterior^{5,8,14}. O sinal de Kernig que pode ser descrito como resistência ou dor com extensão passiva dos joelhos, e o de Brudzinski, caracterizado por flexão reflexiva dos joelhos e quadris após flexão passiva do pescoço⁴ podem estar presente em crianças mais velhas^{7,17}. Ambos possuem sensibilidade de 5% e especificidade de 95%, portanto, são altamente preditivos quando presentes, mas quando ausentes, não excluem o diagnóstico¹⁴. Todavia, as manifestações clínicas da meningite bacteriana são variáveis e em recém nascidos e lactentes são mais inespecíficos

Os principais fatores de risco em crianças são segundo DAVIS (2018): baixo nível socioeconômico, desnutrição, frequentar creches, asplenia funcional ou anatômica, imunodeficiência primária, infecção pelo vírus do HIV, anemia falciforme, implante coclear, shunt do sistema nervoso central (SNC) ou vazamento de líquido cefalorraquidiano (LCR), infecção recente do trato respiratório, exposição recente a casos de meningite, trauma penetrante no crânio, seio dérmico dorsal, viagem recente a um país com doença endêmica, situação vacinal ausente ou incompleta⁴.

Idealmente, anamnese, exame físico, exames laboratoriais - hemograma, hemocultura, marcadores inflamatórios, glicose, eletrólitos, função renal, provas de coagulação, lactato sérico - e punção lombar (PL) devem ser realizados antes do início da terapia. A hemocultura deve ser obtida antes da administração de antibióticos e a punção lombar realizada assim que possível¹⁵, entretanto a realização de exames não pode atrasar o início do tratamento. Caso não seja possível devido à gravidade do quadro ou pela dificuldade de acesso aos exames, a terapia empírica deve ser iniciada prontamente.¹⁵

O diagnóstico de certeza é obtido por meio da análise do LCR. Os achados característicos incluem pleocitose com predominância de neutrófilos (> 1000 leucócitos / μL), proteína CSF elevada (100 a 500 mg/dL) e glicose diminuída ($< 60\%$ do nível de glicose sérico). A coloração de gram no LCR é positiva em 80-90% dos casos com etiologia pneumocócica, mas sua ausência não exclui o diagnóstico^{8,9}. O isolamento do patógeno na cultura do LCR é considerado o padrão ouro. O diagnóstico também pode ser confirmado por meio do isolamento da bactéria na hemocultura em pacientes com pleocitose de LCR e sua detecção no LCR por métodos moleculares^{8,14}. Em casos de coma, papiledema, déficit neurológico focal, história de hidrocefalia, shunt do SNC, trauma recente do SNC ou neurocirurgia, indica-se neuroimagem antes da PL¹⁵.

O tratamento empírico em crianças com suspeita de meningite bacteriana recomendado é associação de vancomicina a cefalosporina de 3ª geração. Caso seja isolado pneumococo sensível pode-se suspender o uso da vancomicina.^{6,10} A adição de rifampicina deve ocorrer quando: piora clínica após 24-48 horas de terapia com vancomicina e cefalosporinas, falha na esterilização do LCR

ou identificação de pneumococo com concentração inibitória mínima $\geq 4\mu\text{g/mL}$ para as cefalosporinas^{6,9}.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A meningite bacteriana é uma inflamação grave das meninges e do espaço subaracnóideo, mas que, pela proximidade anatômica, pode acometer também o córtex cerebral e a medula espinhal⁴. Trata-se de uma emergência neurológica com considerável potencial para morbimortalidade e que tem incidência mais significativa nos extremos de idade^{4,5,14}. Sendo que “a susceptibilidade da doença é maior em crianças menores de 5 anos, especialmente as menores de 1 ano” (RODRIGUES, 2016), portanto, é importante atentar-se a essa faixa etária.

A meningite bacteriana aguda é uma doença presente desde a Antiguidade, mas que foi descrita primeiramente por Thomas Willis (1621-1675) como uma “inflamação das meninges com febre contínua”, no ano de 1661.¹⁷ Mesmo antes do surgimento de uma definição específica da patologia, como a de Thomas Willis, os sintomas da meningite eram descritos de maneiras diferentes, muitas vezes conceituados como patologias distintas e tendo sido desenvolvidas inúmeras teorias sobre suas causas. Termos como hidrocefalia e febre cerebral, por exemplo, foram utilizados para descrever diferentes manifestações clínicas que hoje seriam reconhecidas como meningite.¹⁸ Dessa forma, uma nova entidade clínica, isto é, a meningite, surgiu a partir de vários conceitos antigos de doença.¹⁸

Mais tarde, outro médico chamado Robert Whytt (1714-1766) forneceu uma descrição clássica da meningite tuberculosa e dos estágios da doença, descrição essa que posteriormente foi ampliada por John Cheyne (1777-1836). Já Gaspard Vieusseux (1746-1814) e Andre Matthay (1778-1842) em Genebra, e Elisa North (1771-1843) em Massachusetts, foram responsáveis pela descrição da meningite epidêmica meningocócica.¹⁷

A dificuldade de diagnóstico específico de meningite bacteriana, a princípio, decorria da limitação dos métodos diagnósticos. Os métodos terapêuticos também por muito tempo não avançaram, sendo os mesmos aplicados durante séculos, até meados do século XIX, o que evidenciava a dificuldade de tratamento da patologia.¹⁸ Foi Heinrich Quinke (1842-1922) o responsável por utilizar uma nova técnica de punção lombar no ano de 1891 permitindo a análise precoce do líquido cefalorraquidiano. William Mestrezat (1883-1929) e H. Houston Merritt (1902-1979) foram os responsáveis por compilar, mais tarde, uma grande série de perfis de LCR na meningite, o que, por sua vez, permitiu um avanço nos meios diagnósticos.¹⁷

Os principais agentes etiológicos associados a meningite bacteriana foram identificados no final do século XIX, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*.¹⁶ As descobertas da bacteriologia e a introdução da punção lombar forneceram, portanto, um novo paradigma para o conhecimento da fisiopatologia e tratamento da meningite.¹⁸

Vladimir Kernig (1840-1917) e Josef Brudzinski (1874-1917) foram os responsáveis por descreverem seus sinais de mesmo nome em 1882 e 1909. Os sinais de Kernig e Brudzinski apesar de serem sinais muito preditivos de doença, não descartam o diagnóstico quando ausentes, isso porque eles apresentam alta sensibilidade e baixa especificidade^{14,17}.

O surgimento de um tratamento bem-sucedido da meningite ocorreu inicialmente com a introdução da soroterapia para meningite meningocócica por Georg Joachmann (1874-1915) na Alemanha e Simon Flexner (1863-1946) na América. Já a antibioticoterapia teve início no século 20, com o uso de sulfonamidas por François Schwentker (1904-1954) e penicilina por Chester Keefer (1897-1972).¹⁷

A vacinação contra a meningite surgiu no início do século XX e progrediu para o desenvolvimento de vacinas contra *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, e continuam a ser pilares da medicina moderna na prevenção de patologias associadas a infecções causadas por esses patógeno.¹⁷

As tentativas de controle vacinal da meningite causada pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* foram realizadas inicialmente em 1911 e passaram por 3 fases durante as 8 décadas subsequentes. As vacinas de células pneumocócicas mortas, a princípio foram preparadas de maneiras variadas e utilizadas em ambientes epidêmicos apresentando resultados inconclusivos, apesar de terem sido administradas a aproximadamente 1 milhão de receptores. Com a descoberta de que adultos injetados com pequenas quantidades de polissacarídeo capsular purificado desenvolveram anticorpos do tipo capsular homólogo, foi iniciado ensaio de uma vacina tetravalente que conseguiu evidenciar de forma conclusiva sua capacidade de prevenir a infecção pelos tipos representados na vacina.¹

Em meados do século XX, com o advento da penicilina e de outras drogas antipneumocócicas eficazes, houve redução do interesse pela profilaxia e menor destaque para estudos voltados ao desenvolvimento de vacinas. A demonstração de que alguns segmentos da população permaneciam em alto risco de óbito ao serem infectados e o surgimento de pneumococos multirresistentes, reacendeu o interesse pela vacinação. Bebês e crianças pequenas, entre os quais a incidência de infecção pneumocócica é alta, apresentam resposta imune inadequada aos polissacarídeos bacterianos purificados, mas desenvolvem respostas satisfatórias aos polissacarídeos bacterianos quando estes estão quimicamente ligados a uma proteína carreadora.¹ Portanto, as vacinas polissacarídicas

pneumocócicas são seguras e eficazes para a prevenção de infecções invasivas entre crianças e adultos. A conjugação de polissacarídeos pneumocócicos a uma proteína carreadora melhora as respostas imunológicas entre recém-nascidos e lactentes e as vacinas conjugadas demonstraram eficácia significativa. A utilização aprimorada da vacina polissacarídica pneumocócica e o desenvolvimento contínuo de vacinas aprimoradas são essenciais, e o surgimento de cepas resistentes a medicamentos de *S. pneumoniae* destaca a importância de prevenir infecções pneumocócicas por meio da vacinação.³

A partir de 2010 a vacina conjugada 10-valente, que protege contra 10 sorotipos, encontra-se disponível no Programa nacional de imunizações para crianças com menos de 1 ano de idade⁹. A introdução da vacina contra o *H. influenzae* tipo B reduziu drasticamente a meningite por essa etiologia⁹, tendo, como consequência dessa redução, o *S. pneumoniae* se tornado a segunda causa de meningite bacteriana na maioria das faixas etárias. A vacina atualmente recomendada no Programa Nacional de imunizações (PNI) para prevenção de infecção pelo *S. pneumoniae* é a vacina 10 valente, enquanto que a Sociedade Brasileira de Pediatria indica a utilização da vacina pneumocócica 13 valente.

A justificativa para utilização da vacina 10 valente no PNI é a cobertura dos sorotipos mais frequentes no Brasil, entretanto tem sido observado um aumento de doenças invasivas, principalmente de meningite pneumocócica por sorotipos não incluídos na vacina. O sorotipo 19A não incluído na vacina 10 valente,¹¹ tem sido descrito como um sorotipo cada vez mais frequente nas meningites pneumocócicas, estando também associado com o aumento da resistência aos antimicrobianos.

A vacinação contra patógenos comuns como *S. pneumoniae*, *N. meningitides* e *H. influenzae* provou diminuir a incidência da patologia, o que justifica, por exemplo, os casos de meningite bacteriana estarem se tornando menos comuns em países onde é feito uso disseminado de vacinação contra esses mesmos patógenos^{4,5}. Entre os casos de doença invasiva de sistema nervoso central por *S. pneumoniae* os sorotipos não contemplados nas vacinas estão cada vez mais frequentes e devem ser considerados. Estudos apontam que a porcentagem de incidência de meningite por sorotipos do *S. pneumoniae* não contemplados na vacina pneumocócica 10 valente entre crianças de 2 meses a 4 anos apresentou aumento considerável do período pré vacina pneumocócica 10 valente para o período pós introdução da vacina. Entre 2005-2009, esses dados correspondiam a 22,5% houve crescimento para 49,3% no período imediatamente pós a introdução da vacina (2010-2013) e ainda mais significativo aumento correspondendo a 87,1% dos sorotipos de pneumococo associado a meningite nessa faixa etária entre 2014 e 2015. Mais especificamente falando do sorotipo 19A nessa mesma faixa etária, o aumento na porcentagem do sorotipo foi de 2,4% (2005 a 2009) para 5,5% (2010 a 2013) e para

21,8%, correspondendo ao sorotipo mais importante entre os não contemplados na vacina, nesse estudo.²

No cenário atual, dados epidemiológicos demonstram que a incidência da meningite bacteriana em países desenvolvidos é de 5-10/100.000 pessoas por ano⁵ e, no Brasil, o pneumococo é a segunda maior causa de meningite bacteriana, sendo as crianças de até 2 anos as mais acometidas pelo agente etiológico.

Nas crianças menores – neonatos e lactentes –, a meningite é suspeitada inicialmente quando o paciente apresenta as seguintes manifestações clínicas: febre ou hipotermia, irritação ou letargia, anorexia, icterícia, diarreia, vômitos, e abaulamento da fontanela anterior^{5,8,14}. As manifestações clínicas da meningite bacteriana em lactentes podem ser são variáveis e inespecíficas; e o diagnóstico muitas vezes pode ser confirmado apenas com a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) obtido por punção lombar^{4,15}.

Na faixa etária pediátrica, os vírus são os principais patógenos associados a meningite aguda, mas a meningite bacteriana mesmo com menor frequência tem importância pela maior gravidade nessa faixa etária.¹³ Entre as meningites bacterianas a *Neisseria meningitidis* é a principal bactéria envolvida. Com a ampla utilização da vacina contra o *Haemophilus influenzae*, a taxa de meningites causadas por esse agente diminuiu em 90%, perdendo o posto de segundo lugar para o *Streptococcus pneumoniae*.¹⁴

Em crianças com suspeita de meningite bacteriana, o tratamento empírico recomendado é feito pela associação de vancomicina a cefalosporina de 3ª geração. Quando é isolado pneumococo sensível a cefalosporina de terceira geração pode-se optar por suspender o uso da vancomicina.^{6,10} A rifampicina pode ser associada no tratamento em caso de: piora clínica após 24 a 48 horas de terapia com vancomicina e cefalosporinas, falha na esterilização do LCR ou identificação de pneumococo com concentração inibitória mínima maior ou igual a 4µg/mL para as cefalosporinas^{6,9}

A meningite bacteriana é, portanto, patologia estudada ao longo de séculos¹⁷ e que apresenta considerável acometimento e gravidade na faixa etária pediátrica de 0-4 anos¹⁴. Atualmente os conhecimentos dos agentes causadores permitiram desenvolvimento de formas não só de tratamento, mas também prevenção por meio da vacinação^{9,17}, sendo importante seguimento de avaliação do impacto de sorotipos não contemplados no calendário vacinal com a utilização da vacina pneumocócica 10-valente, principalmente com o sorotipo 19-A.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Analisar o impacto da vacinação anti-pneumocócica em crianças de 0 a 4 anos, nos últimos 10 anos, no Brasil, e fazer análise da prevalência de meningite causada por sorotipos não contemplados na vacina.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1 Concluir a partir da análise realizada se há ou não necessidade de implementação de nova vacina pneumocócica 23-valente no calendário vacinal brasileiro.

3.2.2 Realizar uma breve revisão bibliográfica acerca do tema evidenciando epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da doença abordada.

3.2.3 Observar os meses de progressão da prevalência da doença para determinar a variação sazonal nas macrorregiões do Brasil.

3.2.4 Esclarecer a correlação da prevalência da meningite com a cobertura vacinal pela vacina pneumocócica conjugada 10- valente.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Realizada breve revisão bibliográfica não sistemática sobre o tema, nas plataformas Pubmed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Uptodate. Foram utilizados os termos “bacterial meningitis”, “diagnostic meningitis” de forma isolada. Usados como critérios de inclusão, possuir temática pertinente e relevante para a construção do trabalho, terem sido publicados os artigos entre os anos de 2011 e 2021, disponibilidade nos idiomas português e inglês e disponibilidade de texto completo. Os critérios de exclusão foram, portanto, publicação de artigos há mais de 10 anos, artigos disponíveis em outros idiomas que não português e inglês, artigos fora do tema abordado e a não disponibilidade de texto completo. Além disso, foram coletados dados na plataforma DataSUS sobre número de internações por meningite bacteriana na faixa etária de 0 a 4 anos de idade, entre os anos de 2011 a 2021 no país Brasil. Também foi analisada correlação com a prevalência de meningite e cobertura vacinal pela vacina pneumocócica conjugada 10-valente no país entre os anos de 2011 e 2021.

5. RESULTADOS

De acordo com os dados colhidos na plataforma de dados DATASUS, entre os anos 2011 e 2021 e disponibilizados nas tabelas 1, 2 e 3 abaixo, foram notificadas 11.577.420 internações por meningite no Brasil, entre 0 e 4 anos de idade. Destas, houve maior prevalência no sexo masculino e

em pardos, correspondendo a, aproximadamente, 55,36% e 36,95% do número de internações, respectivamente. Pode-se observar também que os meses de maior prevalência de internações, ou seja, maior que a média aritmética obtida, foram entre março e julho e os anos foram 2011, 2012 e 2013, respectivamente. O ano de menor prevalência foi 2015 seguido por 2016 e 2017. Além disso, entre as regiões do Brasil, a região sudeste foi a de maior prevalência e colaborou com aproximadamente 36,15% das internações por meningite.

Tabela 2: Número de internações segundo mês de processamento na faixa etária de 0-4 anos no período de Jan/2011-Jul/2021.

Janeiro	837.371
Fevereiro	898.643
Março	1.020.076
Abril	1.066.077
Mai	1.105.569
Junho	1.072.453
Julho	1.042.079
Agosto	925.639
Setembro	905.561
Outubro	908.837
Novembro	876.978
Dezembro	834.052

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Tabela 3: Número de internações segundo ano de processamento na faixa etária de 0-4 anos no período de Jan/2011-Jul/2021.

Ano processamento	Internações
2011	1.191.196
2012	1.159.250
2013	1.140.154
2014	1.120.280
2015	1.094.185
2016	1.103.221
2017	1.117.779

2018	1.143.333
2019	1.173.836
2020	823.115
2021	511.071
Total	11.577.420

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Tabela 4: Número de internações por sexo e etnia segundo regiões do Brasil na faixa etária de 0-4 anos no período de Jan/2011-Jul/2021.

	Norte	Nordeste	Sul	Sudeste	Centro-oeste	Total
Internações por região	1.328.742	3.462.560	1.653.437	4.185.344	947.337	11.577.420
Sexo feminino	609.276	1.557.279	722.452	1.849.462	429.694	5.168.163
Sexo masculino	719.466	1.905.281	930.985	2.335.882	517.643	6.409.257
Branca	42.979	202.900	1.148.693	1.576.595	146.983	3.118.150
Preta	10.658	34.539	34.572	109.718	5.562	195.049
Parda	746.622	1.738.291	105.752	1.352.556	334.670	4.277.891
Amarela	2.007	25.492	9.200	14.184	4.795	55.678
Indígena	32.441	6.112	6.825	4.344	25.956	75.678
Sem informação	494.035	1.455.226	348.395	1.127.947	429.371	3.854.974

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema De Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

Em relação a cobertura vacinal da Pneumocócica 10-valente, de acordo com os dados presentes na tabela 3, a maior taxa ocorreu no ano de 2018 com 95,25%, seguida pelos anos 2016 com 95% e 2015 com 94,23%. A menor taxa de cobertura vacinal ocorreu em 2020, com 81,17%. Desconsiderou-se o ano de 2021, visto que ainda não chegou ao fim, portanto, não representa a taxa real de cobertura vacinal anual. Além disso, pode-se observar que a região sul obteve a maior taxa de cobertura vacinal, com 93,41% e a região norte obteve a menor taxa, com 77,24%. A cobertura vacinal total no Brasil correspondeu a 88,34%.

Tabela 5: Cobertura vacinal da vacina Pneumocócica-10 valente no Brasil no período de Jan/2011-Jul/2021.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Total	81,65	88,39	93,57	93,45	94,23	95,00	92,15	95,25	89,07	81,17	63,00	88,34
Norte	59,41	77,07	79,66	76,56	75,00	85,80	84,23	86,50	88,39	75,45	57,97	77,24
Nordeste	74,67	86,67	90,27	89,60	93,29	92,16	90,48	97,30	88,53	78,32	59,84	85,94
Sudeste	87,50	90,31	95,92	97,67	99,01	96,93	95,15	97,01	88,16	80,61	62,96	90,64
Sul	95,63	94,29	100,66	97,90	98,44	96,71	93,77	93,13	92,77	90,17	70,57	93,41
Centro-oeste	87,40	91,49	101,60	101,42	92,76	104,59	91,11	94,85	90,08	85,97	68,15	92,08

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

6. DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos é possível analisar a relação entre o número de internações pela meningite bacteriana no Brasil entre os anos de 2011 e 2021 e a cobertura vacinal pela pneumocócica 10-valente no território nesse mesmo período. Considerando a importante morbimortalidade na população da faixa etária avaliada (0-4 anos), a análise desses dados tem relevância no estudo da correlação entre vacinação e prevalência da doença no Brasil nos últimos 10 anos.

Os resultados apresentados demonstram maior número de internações por meningite bacteriana na faixa etária estudada entre os meses de março e julho que condiz com as estações do ano associadas a maior número de casos de meningite, isto é, outono e inverno, indicando variação sazonal na região estudada. A maior prevalência em pardos pode ser justificada pela maioria da população do território estudado pertencer a essa etnia. Esse fato fica evidente quando analisamos de forma isolada o número de internações na região Sul, em que a maior parte das internações é de pacientes de etnia branca, mesma etnia que compõe maioria da população dessa região do Brasil. A maior prevalência de internações em indivíduos do sexo masculino é compatível com outros estudos epidemiológicos da doença, apesar de não haver justificativa considerando a fisiopatologia da meningite bacteriana para tal prevalência.

O segundo ano de menor prevalência da doença no período avaliado foi 2015, seguido por 2016, sendo que o ano de 2015 foi o terceiro ano de maior cobertura vacinal pela Pneumocócica 10-valente no período estudado, enquanto o ano de 2016 correspondeu ao segundo ano de maior

cobertura vacinal pela Pneumocócica 10-valente nos últimos 10 anos. Considerando-se que a meningite bacteriana também tem como agente etiológico a *N. meningitidis* além do pneumococo, e há outros sorotipos de pneumococo não contemplados na vacina pneumocócica 10-valente, o fato de que o segundo e terceiro anos de maior cobertura vacinal também correspondem ao terceiro e segundo ano de menor prevalência de casos de internações pela meningite bacteriana respectivamente há considerável relação entre os dados apresentados. Com isso, ainda que outros fatores influenciem nos dados obtidos, incluindo outros sorotipos não contemplados na vacina aqui estudada, os resultados apresentados corroboram com o que está presente na Literatura, já que apontam relação entre uma maior cobertura vacinal contra o pneumococo e uma menor prevalência da meningite bacteriana.

Por outro lado, no ano de 2020 houve menor número de internações pela meningite bacteriana, apesar de tratar-se do segundo ano com menor cobertura vacinal para pneumococo, se desconsiderarmos o ano de 2021, por não haver dados suficientes para análise da cobertura anual até o momento da confecção deste trabalho. O menor número de internações pode ser reflexo da cobertura vacinal dos anos anteriores, ou uma maior proporção de infecção por outro agente etiológico como o meningococo, por exemplo, associado a prevenção de infecção por esse agente. Além disso, as medidas de isolamento social e uso de máscaras pela população durante o período de pandemia pela COVID-19 podem ter influenciado na menor prevalência de meningite, já que as medidas também impedem contaminação por gotículas e secreções de via aérea superior que é a forma de transmissão da meningite bacteriana⁹. De qualquer forma, são necessários mais estudos para confirmar essas hipóteses que justifiquem a associação entre menor cobertura vacinal e menor internações por meningite bacteriana especificamente no ano de 2020.

A região nordeste é a segunda região com menor cobertura vacinal por pneumocócica 10-valente e também segunda maior região em número de internações por meningite bacteriana no período estudado, o que novamente aponta para relação entre menor cobertura vacinal para pneumococo e maior número de internações por meningite bacteriana. A região sudeste por outro lado apresenta terceira maior cobertura vacinal e ainda assim tem a maior incidência de internações por meningite bacteriana no país. Da mesma forma, na região Norte do Brasil, apesar da menor cobertura vacinal, o número de internações pela meningite bacteriana é o segundo menor, atrás apenas do Centro-Oeste. Nesse caso é importante considerar as diferenças socioeconômicas e de recursos de saúde entre as regiões do Brasil, assim como possível registro mais fidedigno dos diagnósticos em grandes centros como a região sudeste, quando em comparação com outras regiões do país.

Ao avaliar a curva de prevalência e cobertura vacinal ao longo dos 10 anos estudados, pode-se perceber uma tendência de queda das internações por meningite bacteriana na faixa etária estudada, associada ao aumento da cobertura vacinal nesse mesmo período até o ano de 2015. A partir de então

as porcentagens de cobertura vacinal pela pneumocócica 10-valente variam, mas mantêm-se acima da média (88,34%) até o ano de 2020 (81,17%), enquanto o número de internações por meningite bacteriana apresenta crescimento atingindo 1.173.836 no ano de 2019, mas novamente há uma queda no ano de 2020, registrando 823.115 internações pela patologia.

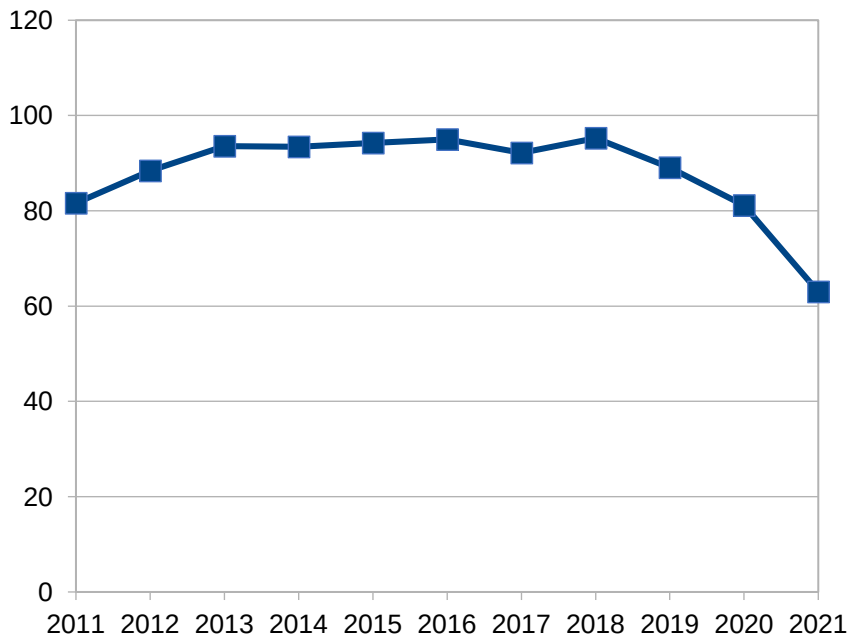


Gráfico I – Cobertura vacinal pela pneumocócica 10-valente em porcentagem (%) no Brasil entre os anos de 2011 e 2021.

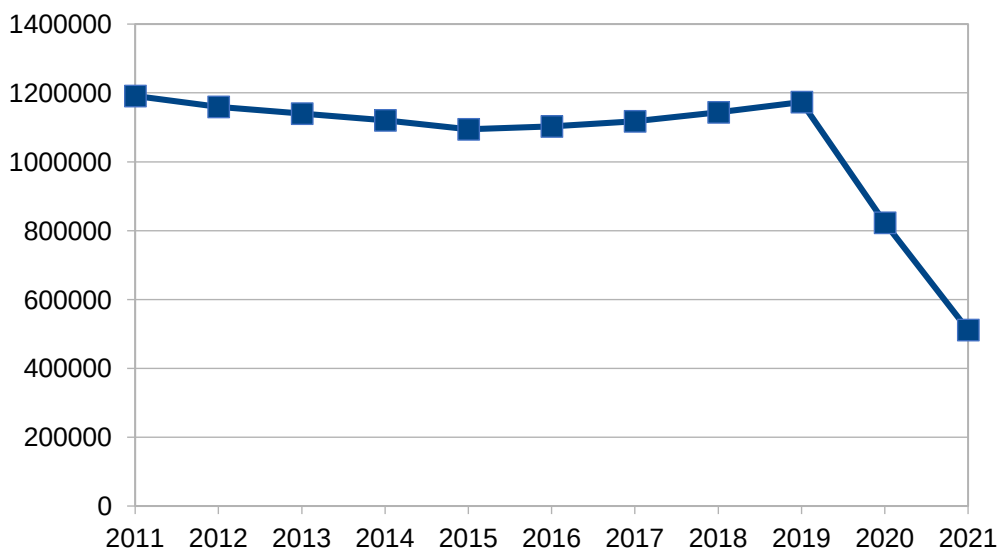


Gráfico II – Número de internações por meningite bacteriana em crianças de 0-4 anos no Brasil entre os anos de 2011 e 2021.

Considerando os dados aqui apresentados, a desassociação entre cobertura vacinal e internações pela meningite bacteriana em algumas regiões específicas como a região Norte e Sudeste e anos específicos, com uma tendência de aumento dos casos a partir de 2015, apesar de ainda haver uma cobertura vacinal acima da média e, mais acentuadamente evidenciada discrepância entre os dados no ano de 2020, é necessário analisar de forma mais profunda os fatores que podem influenciar tal resultado. Enquanto é importante considerar que os dados de internação por meningite bacteriana são mais gerais e não especificamente tratam-se de meningite de causa pneumocócica, que seria prevenida através da vacina pneumocócica 10-valente, também é preciso novamente considerar o aumento evidenciado na Literatura de casos de meningite bacteriana pneumocócica por sorotipos não contemplados na vacina pneumocócica 10-valente. A partir dos estudos encontrados na Literatura, foi possível perceber, por exemplo, um aumento considerável no período pós introdução da vacina pneumocócica 10 valente no Brasil da porcentagem de meningite pneumocócica por sorotipos não contemplados na vacina, incluindo o 19A, especialmente entre 2014 e 2015, o que condiz com os dados aqui apresentados, que demonstram uma mais acentuada desassociação entre cobertura vacinal e casos de meningite a partir do ano de 2015. Novos estudos que associem os casos de meningite pelos sorotipos contemplados e não contemplados na vacina aos dados de cobertura vacinal podem, portanto, confirmar a necessidade de inclusão da vacina pneumocócica 13-valente no calendário vacinal no Brasil, corroborando com os resultados aqui apresentados.

7. CONCLUSÃO

A meningite é uma patologia grave, principalmente em pacientes pediátricos, e exige altos índices de suspeição e preparo da equipe para agir de forma precoce e evitar desfechos negativos. Sendo assim, a prevenção primária é uma ferramenta importante neste contexto, visto que evita o desenvolvimento da doença.

O indicador de cobertura vacinal representa um importante instrumento para a tomada de decisão nas diferentes esferas de gestão, uma vez que somente com coberturas adequadas é possível alcançar o controle ou, manter em condição de eliminação ou erradicação as doenças imunopreveníveis sob vigilância (PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES, 2015). Para vacinas adsorvidas como a Pneumocócica 10-valente a meta é cobertura de pelo menos 95%.¹³

Em relação ao número de internações, faz-se necessário ressaltar que os dados levantados não são específicos para meningite pneumocócica, mas sim da etiologia de um modo geral, devido a limitação da plataforma utilizada. Por este motivo, pode-se perceber dissociação com a cobertura vacinal em alguns momentos. No entanto, ainda assim, se percebe que uma alta cobertura vacinal

pela Pneumocócica 10-valente se correlaciona com números menores de internação, de um modo geral.

Como já citado anteriormente, é necessária uma pesquisa mais aprofundada, com diferenciação das etiologias de meningite bacteriana e até mesmo dos sorotipos de meningite pneumocócica para avaliar a necessidade de inclusão da vacina pneumocócica 23-valente no calendário vacinal do Ministério da Saúde no Brasil.

A partir dos dados expostos, percebe-se que a cobertura vacinal da vacina Pneumocócica 10-valente está defasada considerando-se a meta determinada pelo Programa Nacional de Imunizações. Dessa forma, pode-se inferir que é necessário intervenção dos gestores de saúde. Tal interferência deve ocorrer por meio de estratégias diferenciadas e carece de participação de todas as esferas, principalmente a nível municipal. Além disso, a associação de setores privados é de grande valia nesta empreitada. Neste quesito, a conscientização da população sobre a importância da adesão à vacinação é o objetivo a ser alcançado.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AUSTRIAN R. A breve história de vacinas pneumocócicas. **Drugs Aging**. 1999; 15 Suppl 1: 1-10. Doi: 10.2165 / 00002512-199915001-00001. PMID: 10690790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10690790/> acesso em 04/10/21.
2. BRANDILEONE M C, ALMEIDA S C G, MINAMISAVA R, ANDRADE AL. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **Vaccine**. 3 de Maio de 2018; 36(19):2559-2566. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.010. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29650385 disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650385/> acesso em: 16/11/2021.
3. BUTLER J C, SHAPIRO E D, CARLONE G M. Pneumococcal vaccines: history, current status, and future directions. **Am J Med**. 26 de Julho de 1999 26;107(1A):69S-76S. Doi: 10.1016/s0002-9343(99)00105-9. OMID: 10451012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451012/> acesso em 04/10/21.
4. DAVIS, L E. Acute Bacterial Meningitis. **Continuum (Minneap Minn)**. Outubro de 2018 24(5, Neuroinfectious Disease):1264-1283. doi: 10.1212/CON.0000000000000660. PMID:

30273239. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30273239/>. Acesso em: 25/05/2021.
5. HECKENBERG, S G; BROUWER, M C; BEEK, D van de. Bacterial meningitis. **Handb Clin Neurol**. 2014;121:1361-75. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00093-6. PMID: 24365425. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24365425/>. Acesso em: 25/05/2021.
 6. INSTITUTO LATINO DE SEPSE. **Guia De Terapia Antimicrobiana Empírica Para Sepses Grave E Choque Séptico Pediátricos**. 2016. Disponível em: <https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/pediatria/guia-de-antimicrobianos-para-sepse-grave.pdf>. Acesso em: 06/06/2021.
 7. KARL, A; ALI, M A; BRANDIS, D. Kernig Sign. 9 de Junho de 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; Janeiro de 2021—. PMID: 29262005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262005/>. Acesso em: 25/05/2021.
 8. LI, H; XIAO, R; JAVED, R; LI, K; YE, W; ZHOU, W; LIANG, H. Evaluation of cerebrospinal fluid and blood parameters finding in early diagnosis and drug therapy of suspected bacterial meningitis in neonates. **J Res Med Sci**. 2020 Aug 24;25:77. doi: 10.4103/jrms.JRMS_470_19. PMID: 33088314; PMCID: PMC7554534. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33088314/>. Acesso em: 25/05/2021.
 9. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]** – 4ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_4ed.pdf. Acesso em: 31/05/2021.
 10. OLARTE, L. Vancomycin Should Be Part of Empiric Therapy for Suspected Bacterial Meningitis. **J Pediatric Infect Dis Soc**. Maio de 2019 11;8(2):187-188. doi: 10.1093/jpids/piy121. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496558/>. Acesso em 06/06/21.

11. OLIGBU, G. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis, **England and Wales**, 1 de Julho de 2000 – 30 de Junho de 2016. Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/917270_print. Acesso em: 06/06/21.

12. OORDT-SPEETS, A M; BOLIJN, R; HOORN, R C Van; BHAVSAR, A; KYAW, M H. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**. Junho de 2018 11;13(6):e0198772. doi: 10.1371/journal.pone.0198772. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29889859/> . Acesso em 06/06/21.

13. PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Coberturas vacinais no Brasil** – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

14. RODRIGUES, Rodrigo Douglas; ROSA, Alexandre Freitas da; PRATES, Thomas Dal Bem; HAUSCHILD, Jorge Antônio. Meningites na infância: abordagem inicial/Meningitis in childhood: initial approach **Acta méd.** (Porto Alegre); 37: [6], 2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-883019>. Acesso em: 06/06/2021.

15. SHELDON, L Kaplan. Bacterial meningitis in children older than one month: Clinical features and diagnosis. **UpToDate**. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-clinical-features-and-diagnosis?search=meningite%20bacteriana%20aguda%20de%20emerg%C3%Aancia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 31/05/2021.

16. STRIBOS, M P; JONES, E B. Brudzinski Sign. 9 de maio de 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; Janeiro de 2021–. PMID: 30969733. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969733/> . Acesso em: 25/05/2021.

17. TYLER KL. Chapter 28: a history of bacterial meningitis. **Handb Clin Neurol**. 2010;95:417-33. doi: 10.1016/S0072-9752(08)02128-3. PMID: 19892131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19892131/> acesso em 04/10/21

18. UITERWIJK A, KOEHLER PJ. A history of acute bacterial meningitis. **J Hist Neurosci.** 2012 Jul;21(3):293-313. doi: 10.1080/0964704X.2011.595653. PMID: 22724490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22724490/> acesso em 04/10/21