

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

**Doença Meningocócica: indicadores de gravidade e  
sua importância para vigilância e assistência  
médico-hospitalar**

**Eliana Tiemi Masuda**

**Dissertação apresentada a Faculdade de Saúde  
Pública da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Saúde Pública**

**Área de Concentração: Epidemiologia**

**Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman**

**São Paulo**

**2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Doença Meningocócica: indicadores de gravidade e  
sua importância para vigilância e assistência  
médico-hospitalar**

**Eliana Tiemi Masuda**

**Dissertação apresentada a Faculdade de Saúde  
Pública da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Saúde Pública**

**Área de Concentração: Epidemiologia**

**Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman**

**São Paulo**

**2009**

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

*Aos meus pais Satoru e Luiza e  
irmãos Alexandre e Eduardo*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais Satoru e Luiza e aos meus irmãos Alexandre e Eduardo que me ensinaram a nunca desistir dos meus sonhos e a lutar até o fim nas minhas realizações. Não posso me esquecer dos meus cachorros Big e Tchuca pelas suas alegrias e carinho incondicional.

Ao Dr. Eliseu Alves Waldman pelo seu incentivo e apoio no meu desenvolvimento acadêmico, por me orientar com perseverança, e pela amizade que construímos.

À pré-banca e à banca examinadora Dr. Expedito José de Albuquerque Luna, Dr. Marcos Vinícius da Silva e Dr. Oswaldo Yoshimi Tanaka por terem avaliado este trabalho com comentários e sugestões valiosas e pela simpatia.

Aos amigos da pós-graduação: Bruna, Cleiton, Daniel, Daniela, Daniele, Edlaine, Fabiana, Kênia, Maysa, Patrícia, Renato, Sandra, Selma, Shirley pelas boas risadas e por fazerem do mestrado um ótimo período da minha vida.

Aos amigos André e Betina que me ajudaram na minha vinda para São Paulo, pela compreensão nas horas difíceis e pela amizade eterna.

Aos meus amigos de Curitiba (PR) que incentivaram a realização do meu mestrado na USP e a minha vinda para São Paulo.

À Dra. Telma Carvalhanas e Beatriz Kitagawa pela ajuda na realização do trabalho e pelo carinho da amizade.

À Dra. Silvana Tadeu Casagrande (in memoriam).

À Dra. Maria Inês Cappelletti Gonçalves do Centro de Controle de Doenças da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo.

Às alunas de Iniciação Científica: Paula Suzuki Okada e Renata Vieira da Rocha.

À rede de serviços de Saúde Pública do Estado de São Paulo.

Ao Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Ao Centro de Controle de Doenças da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo.

Ao Centro de Vigilância Epidemiológica prof. Alexandre Vranjac.

Ao Instituto Adolfo Lutz - Centro de Referência Nacional de Meningite Faculdade de Saúde Pública da USP.

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

**Este trabalho contou com o apoio financeiro das seguintes instituições:**

- Fundação de Amparo a Pesquisa (FAPESP) (Processo. nº 02/08956-1)
- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico:
  - Bolsa Mestrado
  - Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq).

*“The most exciting phrase to hear in science, the one that heralds  
new discoveries, is not 'Eureka!' but 'That's funny ...'”*

**- Isaac Asimov-**



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>18</b>
1.1	AGENTE ETIOLÓGICO .....	18
1.2	FISIOPATOGENIA E ASPECTOS CLÍNICOS .....	20
1.3	ASPECTOS DIAGNÓSTICOS .....	24
1.4	EPIDEMIOLOGIA.....	27
1.5	DOENÇA MENINGOCÓCICA NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO .....	30
1.6	PREVENÇÃO .....	31
1.7	TRATAMENTO .....	34
1.8	MENINGITES ASSOCIADAS A OUTROS AGENTES.....	35
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>37</b>
2.1	GERAL.....	37
2.2	ESPECÍFICOS.....	37
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>39</b>
3.1	DELINEAMENTO.....	39
3.2	ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	39
3.3	DEFINIÇÕES E CONCEITOS .....	39
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO .....	40
3.5	VARIÁVEIS DE ESTUDO .....	40
3.6	FONTES DE DADOS.....	41
3.7	CRIAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS.....	42
3.8	ANÁLISE DE DADOS .....	42
3.9	ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	44
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>
4.1	COMPORTAMENTO DA DM NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO .....	46
4.1.1	CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS .....	46
4.1.2	FORMA CLÍNICA DADOS LABORATORIAIS E GRAVIDADE .....	51
4.1.3	ASPECTOS DIAGNÓSTICOS .....	60
4.1.4	DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL.....	65

4.2	INVESTIGAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA .....	68
4.2.1	FATORES BIOLÓGICOS, SÓCIO-ECONÔMICOS E INSTITUCIONAIS ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA DM .....	68
4.2.2	INDICADORES DE EVOLUÇÃO CLÍNICA PREDITORES DE GRAVIDADE DA DM.....	69
4.3	ASPECTOS RELATIVOS À DESCENTRALIZAÇÃO DO ATENDIMENTO .....	74
4.3.1	CARACTERÍSTICAS DO ATENDIMENTO NOS DIFERENTES TIPOS DE HOSPITAIS.....	76
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>106</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>108</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>121</b>
	Figura A1 – Termo de responsabilidade.....	121
	Tabela AP1 - Taxas anuais médias de Incidência*, mortalidade* e letalidade** da doença meningocócica invasiva segundo distrito de residência. Município de São Paulo, período de 1997-2004. ....	122
	Tabela AP2 - Distribuição anual das formas clínicas por tipo de hospital de atendimento. Município de São Paulo, 1986-2004. ....	124
	Figura AP2 – Mapa dos distritos do município de São Paulo considerado para o período de 1997-2004 .....	125
	Figura AP3 – Mapa dos distritos do município de São Paulo considerado para o período de 1986-1996 .....	126
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>127</b>
	Figura AN1 – Aprovação Comitê de Ética – protocolo 1772.....	127
	Figura AN2 – Aprovação Comitê de Ética – protocolo 840.....	128
	Figura AN3 – Carta de aprovação Comitê de Ética – protocolo 840 .....	129
	Figura AN4 – Autorização da utilização do banco de dados da DM.....	130
	<b>CURRÍCULO LATTES.....</b>	<b>131</b>

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Taxas de incidência da doença meningocócica e por sorogrupo (B e C). Município de São Paulo, 1986-2004. .... 49
- Figura 2** - Taxas de incidência (A) e de mortalidade (B), segundo faixa etária e diferentes períodos (1986-1987; 1988-1994; 1995-1996; 1997-2000; e 2001-2004). Município de São Paulo, período de 1986 – 2004. .... 50
- Figura 3** - Taxas de incidência (A) e de mortalidade (B), segundo faixa etária e diferentes períodos (1986-1987; 1988-1994; 1995-1996; 1997-2000; e 2001-2004). Município de São Paulo, período de 1986 – 2004. .... 53
- Figura 4** - Tempo médio (em dias) entre o início dos sintomas até internação segundo forma clínica da Doença Meningocócica e por tipo de hospital de atendimento. Município de São Paulo, período de 1986-2004. (A) Meningite; (B) Meningococemia; (C) Meningite com meningococemia; e (D) Município de São Paulo..... 54
- Figura 5** - Distribuição ano a ano dos casos de doença meningocócica invasiva, segundo a forma clínica (A) e letalidade segundo a forma clínica (B). Município de São Paulo, 1986-2004. .... 56
- Figura 6** - Taxas anuais médias de: A) incidência\*, B) mortalidade\* e C) letalidade\*\* da doença meningocócica invasiva segundo distrito de residência. Município de São Paulo, período de 1997-2004..... 67
- Figura 7** – Distribuição dos casos de doença meningocócica invasiva (A) e letalidade (B), segundo tipo de hospital de atendimento e por ano de ocorrência. Município de São Paulo, 1986-2004..... 75
- Figura 8** - Letalidade doença meningocócica invasiva segundo tipo de hospital e idade dos pacientes. Município de São Paulo, período de 1986-2004. A) Hospital Especializado; B) Hospital Universitário; C) Hospital assistencial; D) Município de São Paulo. .... 77
- Figura 9** - Distribuição\* das formas clínicas da doença meningocócica invasiva segundo tipo de hospital de atendimento e por ano de ocorrência.

Município de São Paulo, 1986-2004. A) Hospital Especializado; B) Hospital Universitário; C) Hospital assistencial. ....	80
<b>Figura 10</b> - Distribuição dos casos de DM segundo critério de diagnóstico e tipo de hospital ao longo do período de 1986-2004. Município de São Paulo, 1986-2004. A) Especializado; B) Universitário; C) Assistencial. ....	86
<b>Figura 11</b> – Distribuição* do número dos casos e de Hospitais Assistenciais e letalidade** dos casos de doença meningocócica por ano. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	87
<b>Figura 12</b> - Distribuição dos casos de DM atendidos pelo Hospital Especializado, nos anos de 1988, 1991, 1994, 1998, 2001 e 2004. Município de São Paulo.....	92
<b>Figura 13</b> - Distribuição dos casos de DM atendidos nos Hospitais Assistenciais, nos anos de 1988, 1991, 1994, 1998, 2001 e 2004. Município de São Paulo.....	93
<b>Figura 14</b> - Distribuição do total de casos de DM atendidos nos Hospitais Universitários, nos anos de 1988, 1991, 1994, 1998, 2001 e 2004. Município de São Paulo.....	94

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Doença meningocócica* invasiva segundo a forma clínica e letalidade conforme sexo, idade e seqüelas. Município de São Paulo, período de 1986-2004.....	47
<b>Tabela 2</b> - Tempo médio (em dias) de internação, entre casos de Doença Meningocócica que evoluíram para cura e para o óbito, segundo forma clínica. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	55
<b>Tabela 3</b> - Exames citológicos do LCR*, segundo forma clínica e tipo de hospital. Município de São Paulo, 1986-2004. ....	58
<b>Tabela 4</b> - Exames bioquímicos do LCR* segundo forma clínica e tipo de hospital. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	59
<b>Tabela 5</b> - Doença meningocócica invasiva confirmada por cultura, segundo a forma clínica e letalidade conforme sexo, idade e seqüelas. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	61
<b>Tabela 6</b> - Doença meningocócica invasiva confirmada por técnicas de imunodiagnóstico* segundo a forma clínica e letalidade conforme sexo, idade e seqüelas. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	62
<b>Tabela 7</b> - Doença meningocócica invasiva confirmada por bacterioscopia, segundo a forma clínica e letalidade conforme sexo, idade e seqüelas. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	63
<b>Tabela 8</b> - Doença meningocócica invasiva confirmada pelo quadro clínico e presença de <i>Purpura fulminans</i> * segundo a forma clínica e letalidade conforme sexo, idade e seqüelas. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	64
<b>Tabela 9</b> - Análise Bivariada dos fatores sociodemográficos associados ao desfecho da DM. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	70
<b>Tabela 10</b> - Modelo final de regressão logística dos fatores sociodemográficos associados aos casos graves da DM (meningococemia). Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	71

<b>Tabela 11</b> - Análise Bivariada de indicadores de evolução clínica associados à gravidade da DM. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	72
<b>Tabela 12</b> - Modelo final de regressão logística de indicadores de evolução clínica associados à gravidade da DM. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	73
<b>Tabela 13</b> – Distribuição e letalidade dos casos de doença meningocócica segundo assistência de cada tipo de hospital, critério de confirmação do caso e forma clínica da DM. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	81
<b>Tabela 14</b> - Distribuição e letalidade dos casos de doença meningocócica segundo assistência de cada tipo de hospital, critério de confirmação do caso e forma clínica da DM. Município de São Paulo, período de 1986-1994. ....	82
<b>Tabela 15</b> - Distribuição e letalidade dos casos de doença meningocócica segundo assistência de cada tipo de hospital, critério de confirmação do caso e forma clínica da DM. Município de São Paulo, período de 1995-2004. ....	83
<b>Tabela 16</b> - Distribuição ano a ano do número dos casos de doença meningocócica, suas médias e letalidade segundo hospital assistencial e pronto-socorro. Município de São Paulo, período de 1986-2004. ....	88

## ABREVIATURAS E SIGLAS UTILIZADAS

AL – Aglutinação

CIEF – Contraímunoelctroforese

COA – Coaglutinação

CVE – Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac

DM – Doença Meningocócica

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

ET – *Electrophoretic Type*

FIBGE – Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IAL – Instituto Adolfo Lutz

IC – Intervalo de Confiança

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

IL-1 – Interleucina -1

IL-6 – Interleucina – 6

Kb – Kilobases

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LOS – Lipooligossacarídeos

MLST – *Multi-Locus Sequence Typing*

OMP – Proteína de Membrana Externa

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PFGE – *Pulsed Field Gel Electrophoresis*

RR – Risco Relativo

PS – Pronto-Socorros

SINAN – Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação

SP – São Paulo

ST – *Sequence Typing*

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

TNF – Fator de Necrose Tumoral

VR – *Variable Region*

WHO – World Health Organization

**Masuda ET.** Doença Meningocócica: indicadores de gravidade e sua importância para vigilância e assistência médico-hospitalar. [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2009.

## **RESUMO**

**Objetivos:** Descrever o comportamento da Doença Meningocócica (DM) focalizando aspectos clínicos e seus desfechos, analisar o possível impacto da descentralização da assistência hospitalar, investigando também fatores associados à sua gravidade no município de São Paulo (SP), de 1986 a 2004. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de corte transversal com componente descritivo e analítico, abrangendo o período de 1986 a 2004. A população de estudo abrange pacientes de DM, residentes no município de SP, notificados à vigilância. Os dados foram obtidos junto à vigilância passiva da DM e ao Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. A descrição da doença foi efetuada segundo aspectos relativos ao tempo, espaço e pessoa. Para a investigação dos fatores associados à gravidade da DM tomou-se como variável dependente o óbito por DM e como variável independente, as exposições de interesse. Elas foram investigadas por meio das estimativas das *odds ratio* não ajustadas e ajustadas pela regressão logística não condicional, com os respectivos intervalos de confiança de 95%. **Resultados:** Foram confirmados 10.087 casos de DM no município de São Paulo, durante o período de interesse. No pico epidêmico de 1995, a taxa de incidência média da DM foi de 8,1 casos/100.000 habitantes (hab), a mortalidade de 1,8 casos/hab/ano e letalidade média de 22%. Crianças menores de quatro anos foram as mais atingidas, constituindo 54% dos casos, principalmente entre os menores de um ano, com taxa de incidência média de 60,1/100000 casos/hab. Em 1986, o Hospital Especializado atendia 83% dos casos e os Assistenciais apenas 12%. No final do período estudado (2004), com a descentralização do serviço, o Hospital Especializado passou a atender 22% dos casos e 71% dos casos os Assistenciais. O Hospital Especializado manteve a letalidade anual dos casos de DM constante durante todo período, em torno de 11%. A letalidade



dos Hospitais Assistenciais foi diminuindo gradativamente ao longo do período, inicialmente com 60% e terminando com 16%. **Conclusão:** A identificação de fatores associados à gravidade da DM e a repercussão da assistência hospital podem contribuir na melhoria das condutas clínicas, e subsidiar políticas públicas e intervenções de saúde pública.

**Descritores:** doença meningocócica; gravidade; mortalidade; letalidade, vigilância; descentralização; epidemiologia.

**Masuda ET.** Meningococcal Disease: indicators of severity and its importance for surveillance and hospital medical care. São Paulo city, 1986-2004. [Master's dissertation]. São Paulo. School of Public Health of USP, 2009.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To describe the behavior of meningococcal disease (MD) focusing on clinical features and outcomes, analyze the potential impacts of decentralization of hospital care, also investigating factors associated with the severity of MD in São Paulo (SP) city, from 1986 to 2004. **Methods:** This is a cross-sectional study with descriptive and analytical component covering the period 1986 to 2004. The population of the study was inhabitants in SP city, registered in the surveillance system. The data were obtained from the surveillance system of the DM MD and the Adolfo Lutz Institute of São Paulo. The descriptive analysis was presented by aspects of the time, space and person. The investigation of factors associated with the severity of the MD, it was considered as dependent variable death, and as independent variable, the exposure of interest. They were investigated by unadjusted and adjusted odds ratios by unconditional logistic regression, with their confidence intervals of 95%. **Results:** There were 10,087 confirmed cases of MD in SP city, from 1986 to 2004. In epidemic peak (1995), the average rate of incidence of MD was 8.1 cases/100000 inhabitants (inhab), the mortality rate was 1.8 cases/inhab/year and average case fatality rate (CFR) was of 22%. Children under four years were the highest risk, representing 54% of cases, especially among children under one year with average incidence rate of 60.1/100000 cases/inhab. In 1986, the specialized hospital cared 83% of cases and non-specialized hospital only 12%. At the end of the period studied (2004), with the decentralization of service, the specialized hospital has attended 22% and 71% of cases by the non-specialized. The referential hospital represented an annual CFR of MD constant in over time, around 11%. The CFR of non-specialized hospital has been decreasing gradually

over the period, initially with 60% and ending with 16%. **Conclusion:** The identification of factors associated with the severity of DM and the impact of decentralization of the hospital's care can help in improving the clinical procedures, and support public policies and public health interventions.

**Descriptors:** meningococcal disease, severity, mortality, case fatality rate, surveillance; decentralization; epidemiology.

# 1 INTRODUÇÃO

A doença meningocócica (DM) é um sério problema para Saúde Pública tanto nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Ela é uma doença com alta taxa de letalidade e freqüentemente se apresenta na forma epidêmica. Em países industrializados, a doença meningocócica ocorre em níveis endêmicos, com incidência que varia de um a cinco casos por 100.000 habitantes/ano. Já nos países em desenvolvimento, como a região da África Subsaariana, a DM é hiperendêmica, com 10 a 25 casos por 100.000 habitantes/ano (VAN DEUREN et al, 2000).

## 1.1 AGENTE ETIOLÓGICO

A doença meningocócica foi primeiramente descrita por Vieusseux (1805) durante um surto em humanos na Genebra, Suíça. Somente em 1887, Weichlbaum descreveu a bactéria *Neisseria meningitidis* (meningococo) como o agente etiológico da doença (WHO, 1998).

A *N. meningitidis* é uma bactéria aeróbica, diplocóide, gram-negativa, circundada por membrana externa composta por lipídios, proteínas de membrana externa (OMP), lipooligossacarídeos (LOS) e é exclusivamente humana (KIRSCH et al, 1996; VAN DEUREN et al, 2000, APICELLA, 2005). Sua classificação é feita com fundamento na composição bioquímica da sua cápsula, consistindo em 13 sorogrupos, 20 sorotipos, 10 sorosubtipos e 13 imunotipos (FRASCH et al, 1985; DOLAN-LIVENGOOD et al, 2003).

Os sorogrupos conhecidos são: A, B, C, D, X, Y, Z, 29-E, W-135, H, I, K e L. A classificação dos sorogrupos é baseada na detecção imunológica de epítomos específicos de OMP e dos LOS. O sorotipo é baseado em diferenças antigênicas das proteínas da membrana externa de classe 2 e 3 (*PorB* OMP) que estão presentes em quase todas as cepas meningocócicas.

Estas duas classes de proteínas apresentam quatro regiões variáveis (VR1, VR2, VR3 e VR4), importantes na variação antigênica e no seu comportamento epidemiológico. O subtipo é baseado nas proteínas da membrana externa de classe 1 (PorA OMP). A proteína *PorA* contém duas regiões variáveis (VR1 e VR2) nas quais determinam uma série de subtipos. Variações nos agrupamentos de oligossacarídeos de LOS determinam o imunotipo, podendo estar presente em mais de um epítipo numa mesma população de um único isolado (FRASCH et al, 1985; MCGUINNESS et al, 1990; CAUGANT, 1998; KUISPERS et al, 2001; APICELLA, 2005).

A razão pela qual ocorrem variações na incidência da doença e na distribuição de sorogrupos na população ainda não é bem compreendida. No entanto, é aceito que mecanismos de troca genética entre meningococos contribuem para os aumentos periódicos da incidência da DM (SWARTLEY et al, 1997; HARRISON et al, 2006). Ou seja, o intercâmbio de materiais genéticos encarregados da produção da parede celular pode induzir a troca de sorogrupo (“*switch*”), promovendo a variabilidade genética entre os meningococos, criando cepas para as quais a população humana se apresenta suscetível (SWARTLEY et al, 1997).

O mecanismo de *switch* ocorre mediante a transferência horizontal de genes durante a colonização nasofaríngea na presença de pelo menos duas cepas diferentes, evento que pode ser identificado em situações como a seleção natural induzida ou não por vacinas (SWARTLEY et al, 1997). O resultado seria uma substituição alélica do gene *siaD*, gene responsável pela polimerização de unidades de ácido siálico na cápsula que determina a especificidade imunológica dos sorogrupos B, C, Y e W-135 (CLAUS et al, 1997).

O *drift* ou o *shift* antigênico são mecanismos que resultam na variação dos genes encarregados da produção das OMP, também podendo contribuir para o aumento da incidência da DM. O *drift* antigênico ocorre devido às mutações pontuais no DNA (HARRISON et al, 2006). Uma única substituição de aminoácidos do gene *porA* no DNA de *Neisseria meningitidis* tem sido associada ao aumento da infecção do sorogrupo B, sugerindo que *drift*

antigênicos podem causar mudanças nas condições de imunidade/suscetibilidade da população (MCGUINNESS et al, 1991).

O *shift* antigênico está associado a grandes mudanças no DNA, geralmente por transferência horizontal de genes. O mecanismo consiste em substituições de aminoácidos ou deleções de genes antigênicos das OMP (ex. *porA*, *porB* e *fetA*) (HARRISON et al, 2006). O mecanismo de *shift* antigênico foi observado no estudo de Harrison (2006), sugerindo uma possível relação com o aumento da incidência da doença meningocócica nos Estados Unidos. Tal estudo sugere que o aumento do sorogrupo C ocorreu em função das substituições de genes *fetA* e deleções de *porA*; e que as mudanças antigênicas também ocorreram através de substituições de aminoácido nos genes *porA*, *porB*, e *fetA* do sorogrupo Y (HARRISON et al, 2006).

Os mecanismos de transferência genética podem ser notados quando ocorre uma imunidade induzida pela vacinação da população, particularmente em vacinas que não induzem proteção contra todos os sorogrupos circulantes. Por outro lado, esse fenômeno não tem sido notado com a introdução de vacinas conjugadas do sorogrupo C no Reino Unido (HARRISON et al, 2006).

## 1.2 FISIOPATOGENIA E ASPECTOS CLÍNICOS

A relação hospedeiro/ambiente/microorganismo condiciona a condição de portador ou doente do hospedeiro (SCHWARTZ et al, 1989).

Após a exposição do hospedeiro à cepa patogênica de *N. meningitidis*, ela coloniza a nasofaringe em 5% dos indivíduos em períodos endêmicos e 40% nos epidêmicos (AYCOCK e MUELLER, 1950; HASSAN-KING et al, 1988). No entanto, somente pequena parte dos infectados irá desenvolver a doença invasiva. O tempo entre o contato e o

desenvolvimento de doença invasiva é aproximadamente de duas semanas (AYCOCK e MUELLER, 1950).

A cápsula polisacarídica, os filamentos de pili, as vesículas de membrana externa contendo lipopolisacarídicas (endotoxinas) e as proteínas de membrana externa incluindo IgA-protease certamente tem um papel na invasão no hospedeiro humano, multiplicação da bactéria, e indução de danos no tecido (ERIKSON e DE WALS, 1998).

Na mucosa nasofaríngea do hospedeiro, o meningococo entra em contato com as células epiteliais. Os filamentos de pili emanam da superfície bacteriana e são considerados os principais meios de adesão do meningococo. Os filamentos de pili interagem com as células epiteliais, são endocitados e iniciam a produção de citocinas no hospedeiro. O meningococo se acumula em vacúolos fagocíticos das células epiteliais nasofaríngeas e é liberado nos espaços intercelulares (MERZ e SO, 2000; NASSIF, 1999). Alternativamente, o meningococo pode invadir o organismo do hospedeiro através do epitélio das vias respiratórias superiores, danificado por infecções virais ou pelo tabagismo ativo/passivo (HANNENBERG et al, 1983; STEPHENS et al, 1983; STEPHENS e FARLEY, 1991)

Atingindo a corrente sanguínea do hospedeiro, o meningococo pode sobreviver e proliferar em virtude da virulência da bactéria ou por incompetência da defesa do hospedeiro (VAN DEUREN et al, 2000). O fator de virulência que facilita a sobrevivência do meningococo na corrente sanguínea é a sua cápsula polissacarídica que a protege contra células de defesa do hospedeiro (neutrófilos bacteriófagos e fagocíticos, células kupffer e macrófagos) (KLEIN et AL, 1996). Por outro lado, a defesa do hospedeiro, após a invasão do meningococo, é desencadeada por respostas celulares e humorais pertencentes ao sistema imunológico adaptativo e inato através de anticorpos específicos, fornecendo uma ampla proteção. Entretanto, como os anticorpos somente passam a agir após a primeira semana de colonização do meningococo, a defesa inicial do hospedeiro é dependente de elementos da resposta inata (VAN DEUREN et al, 2000).

A sobrevivência do meningococo na corrente sangüínea e a habilidade de se multiplicar são requisitos que condicionam a gravidade da doença no hospedeiro, induzindo diferentes manifestações clínicas (PATHAN et al, 2007). O meningococo, durante a multiplicação e lise, pode liberar endotoxinas. As endotoxinas são estruturas vesiculares de membrana externa constituídas de LOS e OMPs, lipídio e cápsula polissacarídicas (DEVOE e GILCHRIST, 1973). As endotoxinas podem induzir a produção e a liberação de mediadores, como TNF e citocinas pró-inflamatórias, levando o hospedeiro ao choque séptico (CHAN et al, 1996).

A passagem da bactéria *Neisseria meningitidis* pela barreira hematocefálica não é bem compreendida, mas acredita-se que se dê pela via plexo coróide pelos capilares das meninges. O meningococo, uma vez no espaço subaracnóide, se multiplica rapidamente, ocorre um influxo de neutrófilos e seus subprodutos contribuem no desenvolvimento de manifestações clínicas de meningite (BRANDTZAEG et al, 1992; NASSIF, 1999, VAN DEUREN et al, 2000).

O período de incubação da DM leva em torno de dois a cinco dias, e o início das manifestações no hospedeiro é muitas vezes súbito, atingindo seu auge em 24 horas (MEIRA e FOCACCIA, 2006).

A DM pode ter manifestações clínicas bem variadas nos pacientes, desde manifestações de média gravidade à doença fulminante com morte. A doença meningocócica pode apresentar as seguintes formas clínicas: meningite; meningococemia (mais grave) e meningite meningocócica com meningococemia (KIRSCH et al, 1996; APICELLA; 2005).

A meningite meningocócica é o quadro mais comum, menos grave, atingindo cerca de 80% dos casos de DM durante epidemias. Apresenta letalidade baixa (10% dos casos) se diagnosticada e tratada precocemente (APICELLA, 2005; CDC 2005). Nesses casos, os mais acometidos são as crianças de três meses a cinco anos. A meningite com ou sem meningococemia apresenta sintomas como: dor de cabeça, febre e sinais meníngeos (rigidez de nuca, *sinais* de Kernig e/ou Brudzinsky ou



abaulamento de fontanela quando em lactentes) com LCR turvo. Pode ser também acompanhada por vômitos, diarreia e lesões hemorrágicas na pele (CARTWRIGHT e ALA'ALDEEN, 1997; APICELLA, 2005).

A meningococemia, que é a forma septicêmica da doença meningocócica, é menos comum e altamente fatal. A meningococemia sem meningite ocorre cerca de 5 a 20% dos casos. Em torno de 30% dos pacientes morrem em 12 a 48 horas após o início da doença, mesmo se diagnosticados e tratados adequadamente. Esta condição é caracterizada por apresentar febre de início abrupto, lesões hemorrágicas na pele, mal-estar generalizado, fraqueza, dor de cabeça e hipotensão. Geralmente, a sepse meningocócica não responde bem ao tratamento com antibióticos (CARTWRIGHT e ALA'ALDEEN, 1997; APICELLA, 2005, CDC, 2005). A síndrome de Waterhouse-Friederichsen (SWF), também conhecida como *Purpura fulminans*, está associada à sepse. A síndrome é descrita como uma necrose hemorrágica aguda das glândulas adrenais que acomete mais crianças do que adulto. As características incluem hipotensão, coagulação intravascular disseminada, necrose tecidual, trombose de pequenas veias e falência múltipla dos órgãos (VARON et al, 1998; NOLAN e SINCLAIR, 2001; MEIRA e FOCACCIA, 2006). O prognóstico da doença se define nas primeiras 24 horas. A ausência da resposta terapêutica imediata aos antibióticos e a restauração da volemia e perfusão periférica são indicadores preditivos de morte. Ultrapassado o período crítico, o quadro clínico regride rapidamente com alta em cinco a sete dias (MEIRA e FOCACCIA, 2006).

Embora os pacientes se recuperem da DM, cerca de 10 a 20% dos sobreviventes podem ainda apresentar seqüelas como: necrose tecidual podendo ocasionar amputações de extremidades ou mesmo de membros, surdez, retardo mental e/ou distúrbios de concentração (EDWARD e BAKER, 1981; TIKHOMIROV et al, 1997; ERICKSON e DE WALS, 1998; ROSENSTEIN et al, 2001; MEIRA e FOCACCIA, 2006).

Alguns dos sinais clínicos associados à gravidade da doença são: LCR turvo ou claro, vasoconstrição periféricas, cianose, equimose, petéquias, hipotensão, alteração da consciência, índices anormais de

coagulação e hiperventilação (FLAEGSTAD et al, 1995, CDC, 2005). Alguns dos parâmetros laboratoriais sugestivos ao óbito por DM: pH baixo, baixa contagem de plaquetas no sangue ( $<10.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ ), baixa contagem de leucócitos no LCR ( $<10$  células/ $\text{mm}^3$ ), baixa dosagem de proteína ( $<50\text{mg/l}$ ) no LCR (GEDDE-DALH et al, 1990; FLAEGSTAD et al, 1995; DUARTE et al, 2005; MEIRA e FOCACCIA, 2006; LEITE DE SOUZA et al, 2007; AGUILAR-GARCÍA et al, 2008).

Outros fatores parecem estar relacionados a um pior prognóstico da DM, como elevados níveis de citocinas (IL-1, IL-6, TNF) em crianças com sepse bacteriana durante as primeiras 48 após a admissão (SULLIVAN et al, 1992); e doentes com maior peso corporal que apresentam altos níveis de procalcitonina e de leptina (BLANCO-QUIRÓS et al, 2004).

### 1.3 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

O isolamento da *N. meningitidis* mediante cultura é considerado o método “padrão ouro” para confirmação diagnóstica da DM, pois ele permite a perfeita caracterização dos marcadores epidemiológicos e a avaliação da susceptibilidade a antibióticos. Entre suas limitações, temos o tempo para sua conclusão (em torno de 24 horas ou mais) e o fato de ser falsamente negativa quando ocorre o uso prévio de antibiótico pelos pacientes ou coleta inadequada do LCR e/ou sangue (ÓLCEN e FREDLUND, 2001). Culturas feitas a partir de amostras de sangue geralmente são negativas em pacientes com 18 a 36 horas com quadro clínico de meningite, devido à proliferação bacteriana baixa e pouca quantidade de citocinas na corrente sangüínea. A cultura a partir do LCR seria a melhor opção, pois são encontradas altas concentrações de endotoxina e citocinas (BRANDTZAEG et al, 1992).

A aglutinação por látex (AL), coaglutinação (COA) e contra-imunoeletroforese (CIEF) são alguns dos testes de imunodiagnósticos

utilizados na detecção de antígeno da *N. meningitidis*. Deve-se ressaltar que resultados negativos de testes de imunodiagnósticos não podem excluir a infecção causada por *N. Meningitidis*. Recomenda-se, portanto, que os testes de imunodiagnósticos sejam sempre usados juntamente com o esfregaço e/ou cultura; e que os lotes dos reagentes dos testes CIEF, AL e COA sejam avaliados quanto à sensibilidade e especificidade mensalmente e antes de serem usados (FUNG e TILTON, 1985; MORELLO et al, 1985; CARTWRIGHT, 2001). Estes testes têm sido amplamente utilizados especialmente em virtude do uso prévio de antibióticos em pacientes (DROW et al, 1983; KAPLAN, 1983).

AL e COA são testes rápidos (5-15 minutos), de execução simples e oferecem um diagnóstico presuntivo. Pode-se analisar a olho nu, são comercialmente disponíveis e considerados mais sensíveis que o teste de CIEF. No entanto, podem ocorrer resultados falso-positivos em virtude do tratamento inadequado das amostras biológicas ou por reação cruzada (TILTON et al, 1984; MORELLO et al 1985). A técnica do CIEF é relativamente difícil, pois requer equipamento especial e o tempo para sua conclusão é de 20 horas (KAPLAN, 1983).

A bacterioscopia de esfregaço de LCR ou sangue com coloração de Gram é outra alternativa de diagnóstico. Esta técnica promove a identificação rápida de *N. Meningitidis*. No entanto, requer grande habilidade do profissional para não ser erroneamente interpretada, resultando em falso positivo (MORELLO et al, 1985).

A bacterioscopia pode também ser empregada em material de raspagem de lesões na pele. A técnica consiste na raspagem a lesão na pele do paciente um auxílio de uma ponta de uma agulha esterilizada até começar a sangrar. O sangue, então, é colocado em lâminas, submetidas à secagem e examinadas em microscópico para identificar o diplococo. A habilidade da leitura da lâmina pelo profissional é necessária para evitar falsos negativos. Por outro lado, esta metodologia propicia um diagnóstico rápido mesmo em pacientes sob efeito de antibióticos (PERIAPPURAM et al, 1995; TAYLOR et al, 1997).

Mais recentemente, técnicas moleculares estão sendo amplamente utilizadas. Elas permitem o seqüenciamento genético, rapidez no diagnóstico, permitindo não só a confirmação da doença, mas também oferecendo informações importantes para uma compreensão adequada da DM sob a ótica da saúde pública (CLARKE et al, 2002). Alguns dos métodos de genotipagem de *N. meningitidis* utilizados são: Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), Gel Eletroforese em Campo Pulsado (PFGE); e *Muti-Locus Sequence Typing* (MLST). Os métodos de PCR e PFGE são aplicados para identificar *loci* individuais, ou regiões descaracterizadas do genoma que são muito variáveis na população bacteriana (MAIDEN et al, 1998). O diagnóstico da DM pelo PCR não necessita que o patógeno esteja vivo. Sua sensibilidade e especificidade são maiores que 90%. Além disso, o método do PCR é rápido e pode detectar o DNA mesmo após três dias do início do uso de antibióticos (GUIVER e BORROW, 2001; ROSENSTEIN et al, 2001). No Brasil, foi introduzida recentemente a técnica de PCR em tempo real. Essa técnica permite a amplificação seletiva de múltiplos genes em uma reação, assim, vários marcadores podem ser especificamente identificados em um único ensaio, eliminando a necessidade de repetidas análise num formato altamente padronizado (EDWARDS et al, 1994; CORLESS et al, 2001)

A genotipagem por Eletroforese em Gel em Campo Pulsado (PFGE) permite fracionar grandes moléculas de DNA (>5000Kb). Diferentemente das técnicas de eletroforese convencionais, o PFGE tem como resultado o cariótipo molecular do microrganismo com o auxílio de um gradiente de campo elétrico em gel agarose. Esta técnica permite revelar polimorfismo ao longo do comprimento do cromossomo, facilitar estudos de evolução de população de um número de espécies e estabelecer o mapeamento físico do organismo. É um importante instrumento de monitoramento da disseminação de epidemias bacterianas (SCHWARTZ e CANTOR, 1984; ACHTMAN e MORELLI, 2001). A PFGE identifica as microvariações que são necessárias para distinguir cepas circulantes na área geografia de estudo. Ela não se aplica para estudos epidemiológicos de longo período porque não indica

qual isolado causa a doença ou se ele seja membro de uma única linhagem clonal de distribuição global (MAIDEN et al, 1998).

A técnica de Multi-Locus Sequence Typing (MLST) é um método baseado na seqüência de fragmentos de genes de diferentes locus domésticos. Os dados de seqüência obtidos MLST podem ser usados para determinar a estrutura da população: por análise do grau de desequilíbrio entre alelos e presença de recombinação por não-congruentes em árvores genéticas; e por presença de uma estrutura mosaica significativa (MAIDEN et al, 1998). A vantagem dessa técnica é a possibilidade de comparação dos dados de seqüências de genes entre laboratórios através da internet. Ou seja, os dados são armazenados em único banco de dados de seqüências de multi-locus que podem ser acessado eletronicamente via internet (<http://pubmlst.org>) e, assim, permitir uma análise do comportamento da DM em todo o mundo (MORELLI et al, 1997; MAIDEN et al, 1998; JOLLEY, 2001).

#### 1.4 EPIDEMIOLOGIA

A doença meningocócica é uma infecção exclusivamente humana. A transmissão da *N. meningitidis* se dá pelo contato direto de secreções da nasofaringe de portadores/doentes com indivíduos suscetíveis, principalmente, em ambientes coletivos como domicílios, dormitórios, internatos, creches e outros. Os portadores são os principais disseminadores da doença, sendo eles 5 a 40% da população (GOLDSCHNEIDER et al, 1969; SCHWARTZ et al, 1989; DE MORAES e BARATA, 2005).

O grupo mais suscetível à DM são as crianças de seis meses a um ano de idade, pois nessa faixa etária perdem a proteção dos anticorpos maternos (MEIRA E FOCACCIA; 2006). Cerca de 50 a 60% dos casos de doença meningocócica atingem crianças de seis meses a cinco anos de idade. Adolescentes e adultos jovens são menos afetados. Na África

Subsaariana, crianças de cinco a 10 anos e jovens que freqüentam ambientes coletivos são os mais afetados pela doença (WHO, 1998).

A doença meningocócica ocorre no mundo todo como uma infecção endêmica. No entanto, a diferença de taxa de incidência da DM encontrada em países onde ela é endêmica (1-5/100.000 hab/ano) e ou hiperendêmica (10-25/100.000 hab/ano) é devido às diferentes características da *N. meningitidis*, às diferenças socioeconômicas, ambientais e condições climáticas da região (VAN DEUREN et al, 2000). A combinação de fatores como: condições ambientais, características do hospedeiro e do patógeno contribuem para a ocorrência de epidemias (SCHWARTZ et al, 1989; KRIZ et al, 2000). Além disso, pode-se incluir a susceptibilidade da população, contato íntimo, danos na mucosa respiratória devido à exposição passiva ou ativa ao tabaco ou à uma infecção viral, condições climáticas ótimas (estações de seca e chuvosa), baixo nível socioeconômico e a presença de cepas virulentas (STANWELL-SMITH et al, 1994; FISCHER et al, 1997; TULLY et al, 2006).

Os sorogrupos A, B, C, W-135 e Y são os freqüentemente associados a DM invasiva, sendo que, cerca de 90% dos casos de DM é causada pelos sorogrupos A, B e C. Os sorogrupos B e C são responsáveis pela a maioria dos casos na Europa e América; e os sorogrupos A e C predominam na Ásia e África (SCHWARTZ et al, 1989, DOLAN-LIVERGOOD, 2003). As epidemias mais extensas e de caráter explosivo de meningite meningocócica têm sido associadas exclusivamente ao sorogrupo A. Os casos provocados pelo sorogrupo B são em média mais severos e causam epidemias de longa duração (DE MORAES e BARATA, 2005).

A área da África Subsaariana, localizada entre Senegal e Etiópia, possui um padrão epidemiológico diferente. É nessa região que se verificam as mais elevadas incidências da DM de todo o globo. Geralmente, as epidemias ocorrem em ciclos (8 a 12 anos) e são sazonais, entre o fim do período de seca e começo de chuva (SCHWARTZ et al, 1989). Desde o início do século XX, o sorogrupo A tem sido apontado como principal

responsável pela DM na África tanto em períodos de endemia e epidemia (WHO, 1998).

Estudos de epidemiologia molecular e de análise filogenética sugerem que a maioria das cepas responsáveis pela DM pertence ao complexo clonal identificados como: ET-5, *lineage* 3, *cluster* A4 e ET-37, também identificados pelo método de MLST como ST-32; ST-41/44, ST-23 e ST-11, respectivamente (CAUGANT, 1998; <http://pubmlst.org/neisseria/mlst-info/nmeningitidis/complexes.shtml>). Cepas pertencentes ao complexo clonal ST-11 são encontradas no mundo todo. Geralmente, o ST-11 expressa a cápsula polissacarídicas do sorogrupo C, mas também podem também expressar os sorogrupos B, W-135 e Y (CAUGANT, 1998). Esse complexo tem sido registrado em vários países com propensão a se espalhar rapidamente uma vez introduzida na população (MURPHY et al, 2003).

O sorogrupo A, pertencente ao complexo ST-5 e ST-7, é caracterizado por causar surtos altamente clonais que se disseminam rapidamente (MORELLI et al, 1997).

Altas taxas de ataque persistentes causada pelo sorogrupo B são, geralmente, pertencentes ao complexo ST-32 e ST41/44. Estas cepas mostram uma baixa transmissibilidade na população e um alto grau de virulência (CAUGANT, 1998). O complexo ST-32 tem sido associado às maiores epidemias no mundo causando DM em períodos hiperendêmicos, apresentando maior frequência na forma septicêmica com alta taxa de letalidade (MURPHY et al, 2003). Por outro lado, no estudo de Gottfredsson (2006), a taxa de letalidade dos pacientes infectados por esse mesmo complexo não diferiu do pacientes infectados por outros complexos. Gottfredsson (2006) também observou uma relação próxima entre os complexos: ST-11, ST-8, e ST-10. Considerando que o ST-11 e ST-8 são primariamente do sorogrupo C, e que o ST-10 é primariamente sorogrupo B, isso indica um possível mecanismo de transferência genética. Outra relação de transferência genética foi observada entre os complexos ST-206 e ST-3492 com o ST-41/44, sendo que os dois primeiros complexos são comuns no sorogrupo C e o complexo ST-41/44 associado ao sorogrupo B

(GOTTFREDSSON et al, 2006; <http://pubmlst.org/neisseria/mlst-info/nmeningitidis/complexes.shtml>).

## 1.5 DOENÇA MENINGOCÓCICA NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

Em 1906 foram descritos, entre imigrantes europeus, os primeiros casos da doença meningocócica no município de São Paulo (SP). A partir de 1911, foram registrados os primeiros casos entre brasileiros, principalmente em militares aquartelados. A primeira epidemia da DM descrita ocorreu em 1920, provavelmente decorrente das más condições de vida da população operária. Nessa época, se adotava como tratamento a soroterapia intratecal (DE MORAES e BARATA, 2005).

Em 1937, adoção de sulfonamidas no tratamento de pacientes com DM fez com que diminuísse a letalidade, tendo resultado melhor que soroterapia. Em 1944, iniciou-se o uso da penicilina para o tratamento da DM com ótimos resultados. No final da Segunda Guerra Mundial, entre 1945 e 1952, ocorreu no município de São Paulo outra epidemia, que em seu pico atingiu uma incidência de 9/100.000 habitantes/ano, porém com baixa letalidade, possivelmente devido à utilização de antibióticos (sulfonamidas e penicilina) (DE MORAES e BARATA, 2005).

Em 1971, o município de São Paulo, vivenciou uma grande epidemia da doença meningocócica pelos sorogrupos A e C. Essa epidemia foi extremamente marcante devido às altas taxa de incidência, atingindo mais de 100 casos por 100 mil habitantes/ano em 1974. A primeira fase desta epidemia esteve associada ao sorogrupo C resistente à sulfa que, até então, não havia sido associado com surtos de grandes proporções. Nessa oportunidade foi observada a sobreposição de duas ondas epidêmicas: uma provocada pela *N. meningitidis* C, com início em abril de 1971, e outra associada a *N. meningitidis* A, iniciada em abril de 1974. Nessa epidemia, foi utilizada pela primeira vez a estratégia de vacinação em massa, com a



aplicação da vacina antimeningocócica polissacarídica (MORAES et al, 1974; DE MORAES e BARATA, 2005).

Até meados da década de 80, a taxa incidência da doença manteve-se em valores endêmicos entre 1 a 2 casos/100.000 habitantes/ano. No final dos anos 80 até 1996, houve uma substituição das cepas circulantes A e C pela cepa B, fazendo com que a taxa de incidência voltasse a atingir valores epidêmicos e a letalidade em torno de 20%, visto que os casos provocados pelo sorogrupo B são em média mais severos. Atualmente, os sorotipos B e C constituem os principais sorogrupos circulantes no município de São Paulo (DE MORAES e BARATA, 2005).

Atualmente, no município de São Paulo, a DM é sazonal com maior número de casos entre o final de outono e durante o inverno. Os maiores riscos têm sido registrados em áreas de concentração de proletários e subproletários, migrantes e imigrantes e em situações precárias de moradia (DE MORAES e BARATA, 2005).

## 1.6 PREVENÇÃO

A prevenção da DM pode ser feita através de quimioprofilaxia e vacinas. A quimioprofilaxia é recomendada para evitar casos secundários entre pessoas que tiveram contato com indivíduos com DM invasiva em situações não epidêmicas. Além disso, não é efetiva para controle de grandes epidemias. Os quimioprofiláticos devem ser administrados o mais rápido possível devido à taxa de ataque secundária da doença para contatos próximos ser elevada. Se a administração da quimioprofilaxia nos contatos for após o 14<sup>o</sup> dia, seu efeito será baixo ou nulo. Esta prática geralmente diminui portadores nasofaríngeos em 90 a 95% (BILUKHA e ROSENSTEIN, 2005).

A rifampicina é o quimioprofilático de escolha para os casos de DM, tendo como posologia: 5mg/kg a cada 12 horas por dois dias em crianças

abaixo de um ano; 10mg/kg a cada 12 horas por dois dias para crianças acima de um ano; e 600mg a cada 12 horas por dois dias em adultos. A rifampicina não é muito recomendada para grávidas devido aos possíveis efeitos teratogênicos causado em animais de laboratórios (REF). Uma alternativa de quimioprolático é a Ciprofloxacina, cuja posologia é dose única de 500mg somente para adultos, não é recomendada para crianças, adolescentes e gestantes. Ou, a ceftriaxona que é administrado em dose única de 250mg intramuscular, sendo ela uma alternativa para mulheres grávidas (CCDR, 1994; CDC, 2005).

A aplicação da vacina anti-meningocócica é considerada uma boa estratégia no controle da doença meningocócica, especialmente quando utilizada em grupos de alto risco (militares ou crianças) (WHO, 1998).

As primeiras vacinas polissacarídicas apresentavam menor resposta imunológica provavelmente pelo baixo peso molecular (GOTSCHLICH et al, 1972). As vacinas polissacarídicas podem ser compostas pelos sorogrupos A, C, W-135 e Y, podendo ser monovalente, combinadas ou tetravalentes. As vacinas meningocócicas polissacarídicas foram utilizadas extensivamente por décadas e foram consideradas seguras. Reações adversas como dores no local da injeção e eritema foram consideradas comuns e usualmente ligeiras (LEPOW et al, 1986; SCHEIFELE et al, 1994). No entanto, as vacinas polissacarídicas não induzem imunidade de rebanho devido às suas limitações que restringem seu uso universal como: a falta de imunogenicidade em lactentes, a falta de memória imunológica desencadeadora de resposta, e uma relativamente curta duração de proteção (HARRISSON, 2006). Este fenômeno de hiporresponsividade é devido à resposta imune aos antígenos da vacina ser timo-independente que dependente da idade, o que leva à baixa resposta imune em crianças menores de dois anos de idade (GOLDSCHNEIDER et al, 1969; GRANOFF et al, 1998; MACDONALD et al, 1998; ROSENSTEIN et al, 1998; LESINSKI e WESTERINK, 2001; DANZIG, 2004).

Vacinas meningocócicas conjugadas foram desenvolvidas em virtude da hiporresponsividade das vacinas meningocócicas polissacarídicas. Elas

foram covalentemente ligadas a proteínas carregadoras, o que lhe conferiu maior imunogenicidade (LESINSKI e WESTERINK, 2001). Entre as vantagens das vacinas conjugadas, temos a indução de uma memória imunológica e a imunogenicidade se comparada à induzida pela vacina polissacarídica (AHMAD e CHAPNIK, 1999; RICHMOND et al, 2000). Existem evidências de alta efetividade da vacina conjugada e seu efeito de imunidade em rebanho (MILLER et al, 2001; RAMSAY et al, 2003). Algumas reações adversas comuns causadas pelas vacinas conjugadas são dores no local da injeção e tontura. As reações de choque anafilático são raras (MILLER et al, 2001).

Existe um obstáculo ao desenvolvimento da vacina para o sorogrupo B por existir uma reação cruzada entre a cápsula polissacarídica B e com os tecidos do sistema nervoso humano (WYLE et al, 1972; FINNE et al, 1983; GRIFFISS et al, 1991; MAIDEN et al, 1998). Tal fenômeno tem levado a busca de estratégias alternativas no desenvolvimento de vacinas do sorogrupo B, usando antígenos de proteínas de membrana (HARRISON, 2006). Alguns estudos demonstraram que as vacinas desenvolvidas utilizando proteínas de membrana do sorogrupo B no controle de surtos clonais têm mostrado uma resposta modesta (BOSLEGO et al, 1995). A preferência da utilização dessas vacinas no controle e prevenção de surtos de sorogrupo B causado por um único clone se deve ao fato que as DM causadas por sorogrupo B endêmicas apresentam grande diversidade gênica dificultando o desenvolvimento de vacina (HARRISON, 2006).

O conhecimento preciso da variabilidade gênica expressa pela incidência da doença meningocócica e o conhecimento do mecanismo que induz essa variação são instrumentos importantes para o desenvolvimento dos componentes da vacina (FRASCH et al, 1985; MCGUINNESS et al, 1990; FEAVERS et al, 1996; CAUGANT, 1998; KUISPERS et al, 2001).

## 1.7 TRATAMENTO

O tratamento precoce da DM é um dos principais fatores que condiciona o seu prognóstico, pois reduz a probabilidade de seqüelas, a produção de endotoxina e o estímulo pró-inflamatório e, conseqüentemente, a mortalidade (MEIRA e FOCACCIA, 2006).

As sulfonamidas estavam entre os primeiros compostos antimicrobianos usados amplamente no tratamento da doença, pois eram relativamente baratas e tiveram resultado efetivo tanto na terapêutica quanto na profilaxia da DM associada às cepas de *N. meningitidis* sensíveis (MAIDEN, 1998; FIEBELKORN et al, 2005). Em virtude da resistência da *N. meningitidis* às sulfonamidas, a sensibilidade de uma cepa pode ser verificada através de um teste molecular rápido para identificar casos e surtos de cepas sensíveis. Esta identificação de sensibilidade pode fornecer informações para o desenvolvimento de novas gerações de sulfonamidas, oferecendo opções adicionais para tratamento e profilaxia, particularmente em ambientes com recursos limitados (FIEBELKORN et al, 2005).

Bactérias podem adquirir resistência por recombinação intragênica por transferência horizontal de genes. Ela ocorre entre os alelos geneticamente distintos, gerando novos alelos que formam mosaicos de genes. Os mosaicos de genes têm seqüências polimórficas idênticas ao alelo original em algumas partes do gene e polimorfismos derivados do gene introduzido em outras partes. Essa recombinação resulta em novos alelos no qual codifica proteínas resistentes (SPRATT, 1994; HAKENBECK, 1995). A transferência horizontal de genes é um processo que requer a mobilização cromossomal de DNA entre células que se dá através dos mecanismos de conjugação, transdução e transformação. A maioria dos mosaicos de genes ocorre resultante de eventos de transformação (MAIDEN, 1998).

A terapia de escolha é a penicilina. Para pacientes que não respondem bem a esse tratamento, é necessário um teste de sensibilidade à

penicilina para mudança ou não de terapia (QUAGLIARELLO e SCHELD, 1997).

Outros antibióticos indicados para o tratamento de DM invasiva incluem cefalosporina de terceira geração ou a ampicilina. No caso de pacientes com alergia à cefalosporina e penicilina, o cloranfenicol é um antibiótico alternativo (HARRISON, 2006; MEIRA e FOCACCIA, 2006). Além disso, corticóides também são utilizados no tratamento de DM nos casos de meningococemia com a finalidade de reduzir as seqüelas neurológicas e reversão da insuficiência adrenal (RIORDAM e POLLARD, 2001).

## 1.8 MENINGITES ASSOCIADAS A OUTROS AGENTES

Além da *Neisseria meningitidis*, as meningites podem ser causadas por outras bactérias, amebas, fungos e vírus, como: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* tipo b, *Naegleria*, enterovírus e outros (APICELLA, 2005).

*Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria Gram-positiva, causadora da meningite pneumocócica e acomete freqüentemente crianças menores de dois anos e idosos. Os sintomas mais comuns entre os pacientes com meningite pneumocócica são alterações de consciência ou defeitos neurológicos focais (APICELLA, 2005; CHONG e STREET, 2008).

A meningite associada ao *H. influenzae* do tipo b é a mais comum entre dois meses e três anos de idade, geralmente são secundárias às faringites e otites (WHO, 2002). Diferente da DM, pacientes com meningite por *H. influenzae* não respondem bem ao tratamento por ampicilina, e a ocorrência de as petéquias é rara (APICELLA, 2005).

Meningite tuberculosa é mais freqüente em estado subagudo ou crônico, podendo ter um rápido início e progressão principalmente pacientes imunossuprimidos (APICELLA, 2005).

Amebas do gênero *Naegleria*, nos quais são amplamente distribuídas na água, solo e em matéria em decomposição, ocasionalmente, causam meningite aguda, purulenta e meningoencefalite. Geralmente, os pacientes possuem um histórico de freqüentar piscinas quentes, lagos ou piscinas cobertas e apresentam sintomas de uma intensa e persistente dor de cabeça frontal (APICELLA, 2005).

Pacientes com meningites virais tem um início de dor de cabeça súbita, febre branda, rigidez de nuca e fotofobia. Os mais acometidos são crianças e adolescentes. Para melhor distinção entre viral e meningite de origem bacteriana é o exame de punção lombar. Ele tem como resultado positivo para meningite viral 50-500 leucócitos/mm<sup>3</sup>, com predominância de linfócitos (WHO, 1998; APICELLA, 2005).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Descrever o comportamento da doença meningocócica no município de São Paulo (SP), de 1986 a 2004, focalizando formas graves e letalidade, investigando fatores associados à gravidade da DM e preditores de óbito com a finalidade de subsidiar condutas clínicas, políticas públicas e intervenções de saúde pública.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Estimar as taxas de incidência, mortalidade e de letalidade da Doença Meningocócica por distrito, segundo características sócio-demográficas, sorogrupo de *Neisseria meningitidis* e formas clínicas (meningite, meningite com meningococemia e meningococemia);
- Estimar o intervalo de tempo médio entre o início dos sintomas e a internação com desfecho alta/óbito;
- Estimar o tempo médio de internação até desfecho alta/óbito
- Investigar os fatores relativos ao agente, às características sócio-demográficas dos pacientes e relativas à assistência hospitalar associados à gravidade da doença meningocócica que possam subsidiar políticas públicas e intervenções;
- Investigar os fatores preditivos da evolução clínica da doença meningocócica (tempo de evolução da doença e dados laboratoriais no momento da internação) que possam subsidiar condutas clínicas;

- Analisar possíveis repercussões da descentralização da assistência médico-hospitalar no prognóstico da doença meningocócica no município de São Paulo.



### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 DELINEAMENTO**

Trata-se de estudo de corte transversal com componente descritivo e analítico.

#### **3.2 ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO**

Município de São Paulo é a capital do estado de São Paulo, localizada na região Sudoeste do Brasil. A população estimada do município para o ano de 2007 é de 10.886.518 habitantes; a sua área compreende em 1.523 km<sup>2</sup> e; a sua altitude média é de 760 metros. O município de São Paulo é considerado uma das principais cidades do Brasil, seja do ponto de vista social, cultural, econômico ou político (FIBGE, 2000). Apresenta amplas disparidades sociais expressas pelo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) que varia dos distritos mais pobres aos mais afluentes de 0,245 a 0,884 (PMSP, 2002).

A população deste estudo compreendeu os indivíduos residentes no município de São Paulo notificados ao Sistema de Vigilância da Doença Meningocócica do Estado de São Paulo, durante o período de 1986 a 2004.

#### **3.3 DEFINIÇÕES E CONCEITOS**

A definição de caso de DM utilizada nesta pesquisa foi a da vigilância dessa doença da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (MS, 1986) que considera como caso confirmado, o indivíduo independente do sexo ou

idade que apresentar quadro clínico compatível com DM e cumprir ao menos um dos critérios de confirmação diagnóstica:

- Isolamento de *Neisseria meningitidis* a partir do sangue ou líquido cefalorraquidiano (LCR) e/ou;
- Teste de imunodiagnóstico (contra-imunoelectroforese ou aglutinação) positivo para presença de antígeno de NM (sangue, LCR) e/ou;
- Quadro clínico de *Purpura fulminans*, associado ou não a meningite e/ou;
- Presença do diplococo Gram negativo no líquido cefalorraquidiano (LCR) evidenciado por bacterioscopia.

### 3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Incluimos no estudo os casos notificados à vigilância e, a partir de 1997, aqueles que foram registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), confirmados de acordo com a definição de caso de DM adotada, residentes no município de São Paulo e que ocorreram no período de 1986 a 2004.

Foram excluídos no estudo os pacientes para os quais não eram disponíveis todas as informações necessárias para a confirmação de caso de acordo com a definição de caso de DM estabelecida; e/ou os que apresentaram diagnóstico de meningite por outra etiologia, não sendo pela bactéria *Neisseria meningitidis*.

### 3.5 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis de estudos são as sócio-demográficas (sexo, idade, distrito de residência); aspectos clínicos (tempo médio entre o início dos

sintomas até a internação, formas clínicas, tempo médio de internação até desfecho alta/óbito), aspectos relativos ao diagnóstico (critério de diagnóstico, exame citoquímico do LCR); ao agente (sorogrupo); ao tempo (mês e ano de ocorrência), ao espaço (distribuição dos casos segundo o local de residência) e ao tipo de hospital de atendimento (Especializado, Assistencial ou Universitário), seqüelas e letalidade.

### 3.6 FONTES DE DADOS

Os dados relativos a aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais foram obtidos no Sistema de Vigilância da Doença Meningocócica do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac (CVE), da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Informações complementares relativas aos sorogrupos das cepas de *N. meningitidis* foram obtidas no Laboratório de Referência Nacional para Meningites Bacterianas/Instituto Adolfo Lutz de São Paulo (IAL). Os dados sobre DM usados neste estudo foram coletados pelo sistema rotineiro de vigilância passiva dessa doença.

A população do Município de São Paulo utilizada no cálculo das taxas de incidência, assim como os indicadores socioeconômicos dos distritos do município foram estimadas a partir dos dados levantados pelos Censos Demográficos de 1980, 1991 e 2000. Tais dados foram fornecidos pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O índice de desenvolvimento humano (IDH), que congrega informações sobre renda, instrução e longevidade, foi estimado pelo serviço público municipal (PMSP, 2002) com base em critérios estabelecidos pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD, 2003).

### 3.7 CRIAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS

Originalmente, existiam três bancos de dados da doença meningocócica disponíveis com os seguintes períodos de: 1986 a 1987; 1988 a 1997, 1998 a 2004. Os tipos e categorias das variáveis foram padronizados e, em seguida, organizados numa única base de dados, abrangendo todo o período de estudo (1986-2004).

Os dados relativos aos anos de 1986 a 1987 estavam disponíveis em arquivo eletrônico de fichas de notificação microfilmadas. Tais dados foram digitados e armazenados em arquivo eletrônico no formato Epi-Info. Os dados de 1988 a 1997 já eram disponíveis no formato eletrônico, individualizados ano a ano, porém não seguindo o mesmo padrão. Foram, então, padronizadas as denominações das variáveis, assim como de seus tipos e categorizações; foram revistas todas as fichas de casos notificados de 1988 a 1997, confrontando as variáveis digitadas nos bancos com as informações de interesse de acordo com a definição de caso e classificação da forma clínica e seqüelas. Os dados dos períodos de 1998 a 2004 já seguiam uma nova estrutura estabelecida para todo o país pelo Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), coordenado pela Secretaria Nacional de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde. Para esse período, as fichas de notificação não eram disponíveis, então foi feito uma análise de consistência de todas as variáveis de interesse, além de padronização das denominações, tipos e categorizações de todas elas.

Após a padronização das variáveis dos bancos, procedeu-se a análise de consistência e eliminação das duplicidades do período todo (1986-2004).

### 3.8 ANÁLISE DE DADOS

Na análise descritiva, foram apresentadas as distribuições percentuais das variáveis categóricas de interesse e para as variáveis contínuas, pelos

cálculos de média e mediana. Algumas variáveis contínuas foram transformadas em variáveis categóricas. A apresentação dos dados foi efetuada mediante distribuições de frequências nas formas de tabelas, gráficos e mapas. Para a análise comparativa das variáveis categóricas foi utilizado teste do qui-quadrado e o teste exato de Fischer.

Foram estimadas as taxas anuais de incidências, mortalidade e letalidade dos casos confirmados de DM para o período de 1986 a 2004. As taxas de incidência e de mortalidade foram padronizadas para a idade pelo método direto.

Foram estimadas as taxas de incidência e mortalidade anual média para os períodos de 1986 a 1987, 1988 a 1994, 1995 a 1996, de 1997 a 2000 e 2001 a 2004 por grupo etário e em seguida por distrito. Para essas estimativas tomamos como numerador o total de casos confirmado e como denominador a população estimada para o meio do período. Para a comparação dos dados, foi estimado o risco relativo (RR) entre o período de pico da epidemia (1995 a 1996) com o período endêmico (1986 a 1987).

Para a análise da distribuição espacial, foram calculadas as taxas de incidências anuais médias referentes aos períodos de 1997 a 2004, para o município como um todo e por distrito. As comparações dos distritos com maior incidência com a incidência média do município foram efetuadas pelo cálculo dos riscos relativos e respectivos intervalos de 95% de confiança ( $IC_{95\%}$ ).

Foram considerados como casos graves de DM, os pacientes que evoluíram para óbito ou quadro de meningococemia sem meningite. Os hospitais foram classificados em Especializado (hospital de referência do município de SP), Universitários e Assistenciais.

Para a análise da distribuição temporal dos casos de DM desde os primeiros sintomas até internação e tempo médio de internação, foram calculadas suas médias para o município de São Paulo e para cada tipo de hospital estudado (Especializado, Universitário e Assistencial).

Para a análise dos dados laboratoriais (exames citoquímico do LCR), foram calculadas sua mediana e média para o período todo e por tipo de

hospital (Especializado, Universitário e Assistencial). Foi efetuada uma análise de distribuição dos valores relativos ao número de leucócitos no líquido e níveis de glicemia e proteína no líquido, para eliminar dados aberrantes.

Para a investigação de fatores associados à gravidade tomou-se como variável dependente o óbito e como variáveis independentes as exposições de interesse. A existência de associação entre óbito e as exposições de interesse foi investigada por meio das estimativas das *odds ratio* não ajustadas e ajustadas por meio de regressão logística não condicional, observando-se um intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%. Utilizou-se o processo de *stepwise forward* para a entrada das variáveis no modelo. Foram selecionadas para o modelo de regressão logística as variáveis com um valor de  $p < 0,20$  e aquelas com plausibilidade biológica. A significância estatística das variáveis nos modelos foi avaliada pelo teste de razão de verossimilhança.

### 3.9 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

A pesquisa está de acordo com as recomendações da Resolução nº 196 de 10/10/96 e aceito pelo Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos (Figura AN1). O estudo foi desenvolvido com fundamento em análise de dados secundários referentes às informações de rotina da vigilância das meningites bacterianas do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac, SP.

O banco de dados relativo aos casos confirmados de doença meningocócica do Município de São Paulo foi fornecido pelo Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac, SP, e pela Seção de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz. Os autores se comprometem a garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos da pesquisa,

utilizando-se os dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos desta pesquisa (Figura AP1).

Esta pesquisa é um subprojeto de um projeto maior já submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (protocolo 840); e financiado pela FAPESP (protocolo 02/08956-1) e pelo CNPq (Figura AN2, AN3 e AN4).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 COMPORTAMENTO DA DM NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

#### 4.1.1 CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

Durante o período de 1986 a 2004 foram confirmados 10.087 casos de doença meningocócica no município de São Paulo de acordo com a definição de caso estabelecida pela vigilância da DM. Desse total, 54% eram homens, a média e mediana das idades para a totalidade dos casos eram de 9,3 e 4,0 anos, respectivamente. A proporção de homens é maior em todas as faixas etárias com exceção do grupo etário de mais de 40 anos, com 56% dos casos em mulheres. Crianças com até 24 meses de idade totalizaram 40% dos casos, enquanto que os pacientes com até sete anos de idade perfazem 70% dos casos e aqueles com 40 anos e mais, 5% do total dos casos (Tabela 1).

A frequência média de seqüelas causadas pela DM foi de 5%, excluídos o período de 1998 a 2001, por ausência de informação (Tabela 1). A proporção de seqüelas, segundo o ano de ocorrência, variou de 2% a 11% de maneira irregular ao longo do período. Os menores de um ano e os adultos com mais de 40 anos tiveram a maior proporção de seqüelas (8%); enquanto que a menor proporção foi encontrada nas crianças de quatro anos de idade (2%). As seqüelas estiveram presentes em 8%, 3% e 4%, respectivamente, nos casos de meningite, meningococemia e meningite com meningococemia.

A letalidade média para o período foi de 18%, variando amplamente com a forma clínica, sendo de 7%, 13% e 46%, respectivamente, nos casos de meningite, de meningite com meningococemia e de meningococemia.



**Tabela 1** - Doença meningocócica\* invasiva segundo a forma clínica e letalidade conforme sexo, idade e seqüelas. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

Características	Meningite				Meningococemia				Meningite+Meningococemia				N = 10087			
	Casos		Óbito		Casos		Óbito		Casos		Óbito		Total		Óbito	
	N	%	N	Let	N	%	N	Let	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Sexo</b>																
Feminino	1367	42,8	91	6,7	1010	45,0	455	45,0	2280	49,1	289	12,7	4657	46,2	835	17,9
Masculino	1830	57,2	130	7,1	1232	55,0	577	46,8	2365	50,9	325	13,7	5427	53,8	1032	19,0
<b>Total</b>	<b>3196</b>	<b>100,0</b>	<b>221</b>	<b>6,9</b>	<b>2242</b>	<b>100,0</b>	<b>1032</b>	<b>46,0</b>	<b>4645</b>	<b>100,0</b>	<b>614</b>	<b>13,2</b>	<b>10084</b>	<b>100,0</b>	<b>1967</b>	<b>19,5</b>
<b>Faixa etária</b>																
<1 ano	853	26,8	76	8,9	511	22,9	312	61,1	635	13,7	119	18,7	1999	19,9	507	25,4
1 ano	249	7,8	12	4,8	294	13,2	153	52,0	492	10,6	76	15,4	1035	10,3	241	23,3
2 anos	213	6,7	4	1,9	265	11,9	128	48,3	479	10,4	87	18,2	957	9,5	219	22,9
3 anos	194	6,1	5	2,6	216	9,7	77	35,6	449	9,7	46	10,2	859	8,6	128	14,9
4 anos	134	4,2	5	3,7	165	7,4	58	35,2	332	7,2	45	13,6	631	6,3	108	17,1
5-9 anos	404	12,7	18	4,5	352	15,8	94	26,7	903	19,5	64	7,1	1659	16,5	176	10,6
10-14 anos	219	6,9	6	2,7	140	6,3	47	33,6	395	8,5	24	6,1	754	7,5	77	10,2
15-19 anos	227	7,1	14	6,2	69	3,1	26	37,7	262	5,7	28	10,7	558	5,6	68	12,2
20-29 anos	273	8,6	8	2,9	92	4,1	53	57,6	343	7,4	50	14,6	708	7,1	111	15,7
30-39 anos	172	5,4	16	9,3	46	2,1	26	56,5	146	3,2	33	22,6	364	3,6	75	20,6
40 e + anos	242	7,6	58	24,0	78	3,5	50	64,1	190	4,1	41	21,6	510	5,1	149	29,2
<b>Total</b>	<b>3179</b>	<b>100,0</b>	<b>222</b>	<b>7,0</b>	<b>2228</b>	<b>100,0</b>	<b>1024</b>	<b>46,0</b>	<b>4626</b>	<b>100,0</b>	<b>613</b>	<b>13,3</b>	<b>10033</b>	<b>100,0</b>	<b>1859</b>	<b>18,5</b>
<b>Seqüelas **</b>																
Sim	124	8,2	0	NA	28	2,9	0	NA	107	4,2	0	NA	259	5,1	0	NA

\* Abrange casos confirmados por ao menos um dos seguintes critérios: cultura; contra-imunoeletroforese; aglutinação; látex; bacterioscopia; quadro clínico compatível incluindo *Purpura fulminans*.

\*\* excluído o período de 1998-2001, por ausência de informação relativa às seqüelas

Let: letalidade (%), NA: Não se aplica

Independentemente da forma clínica, a letalidade foi maior entre os menores de um ano e maiores de 40 anos, respectivamente, 25% e 29% (Tabela 1).

A taxa de incidência anual média da DM foi de 5,3/100.000 habitantes/ano, variando de 1,2 a 8,1/100.000 habitantes/ano, respectivamente, em 1986 e 1995. No período estudado, observamos três picos epidêmicos, respectivamente, em 1990 a 1991, de 1995 a 1996 e, finalmente, em 2004. Analisando por sorogrupo, o pico epidêmico de 1988 foi associado ao sorogrupo B (1,5/100.000 hab), o de 1991 foi associado ao C (0,6/100.000 hab); o de 1995 foi associado ao C (0,7/100.000 hab), o de 1996 foi associado ao sorogrupo B (1,6/100.000 hab) e, finalmente, o de 2004 vinculado ao sorogrupo C (0,7/100.000 hab) (Figura 1).

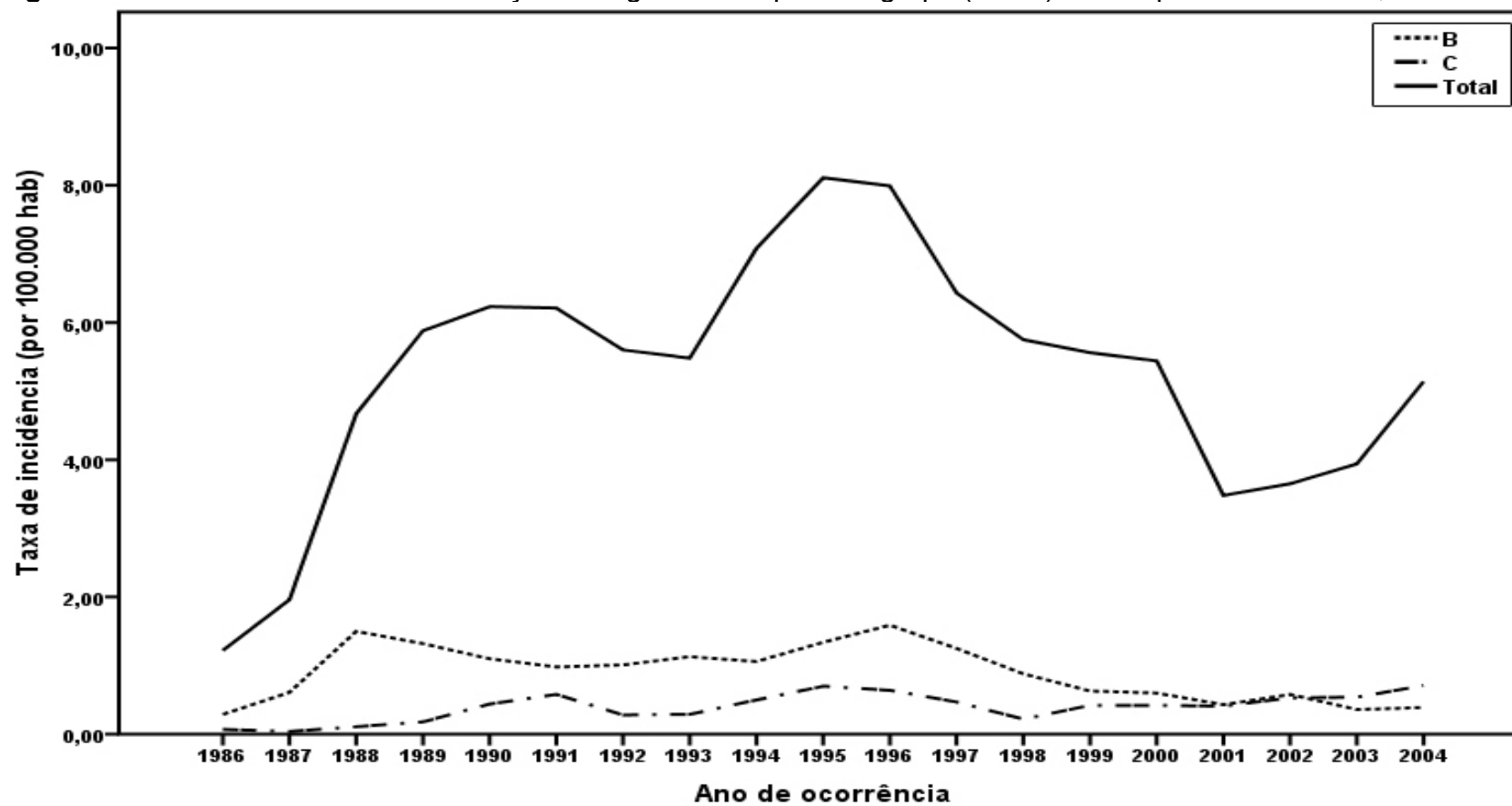
A onda epidêmica do sorogrupo B durou 15 anos (1987-2002), enquanto que o sorogrupo C teve três ondas epidêmicas com duração de quatro anos em média nos períodos de: 1989 a 1992, 1993 a 1998 e de 1999 em diante (Figura 1).

Dividindo o período de interesse em cinco: 1986 a 1987, 1988 a 1994, 1995 a 1996; 1997 a 2000, 2001 a 2004, de acordo com o comportamento da DM no município de São Paulo, temos incidências anuais médias para cada período de 1,6; 6,0; 8,0; 5,8; e 4,1 casos por 100.000 habitantes/ano, respectivamente (Figura 2).

Segundo faixa etária, a faixa que apresentou maior risco em todo o período foi a de menores de um ano, seguida pela de um ano. A taxa anual média de incidência do período estudado entre menores de um ano foi de 60,1/100.000 habitantes/ano, variando de 16,4 a 91,5, respectivamente, para os períodos de 1986 a 1987 e de 1995 a 1996; enquanto que na faixa etária de um ano de idade, a taxa anual média de incidência média foi de 30,9/100.000 habitantes/ano, variando de 9,5 e 50,2, respectivamente para os mesmos períodos acima (Figura 2).

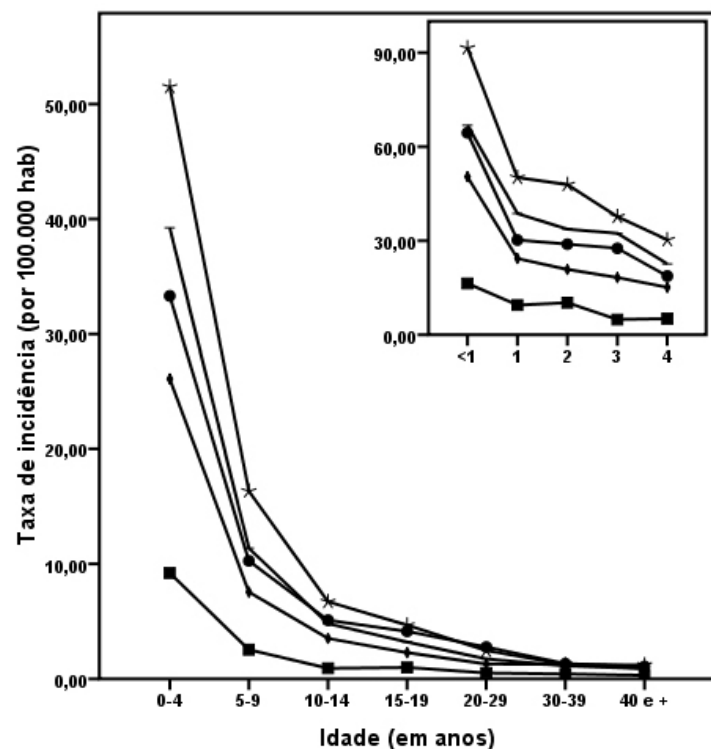
Comparando os períodos de 1995 a 1996 que apresentaram taxas de incidências mais elevadas com a fase pré-epidêmica, de 1986 a 1987, verificou-se um desvio da incidência para faixas etárias mais elevadas (Figura 2). As elevações mais acentuadas, em relação ao período de 1986 a

**Figura 1** - Taxas de incidência da doença meningocócica e por sorogrupo (B e C). Município de São Paulo, 1986-2004.

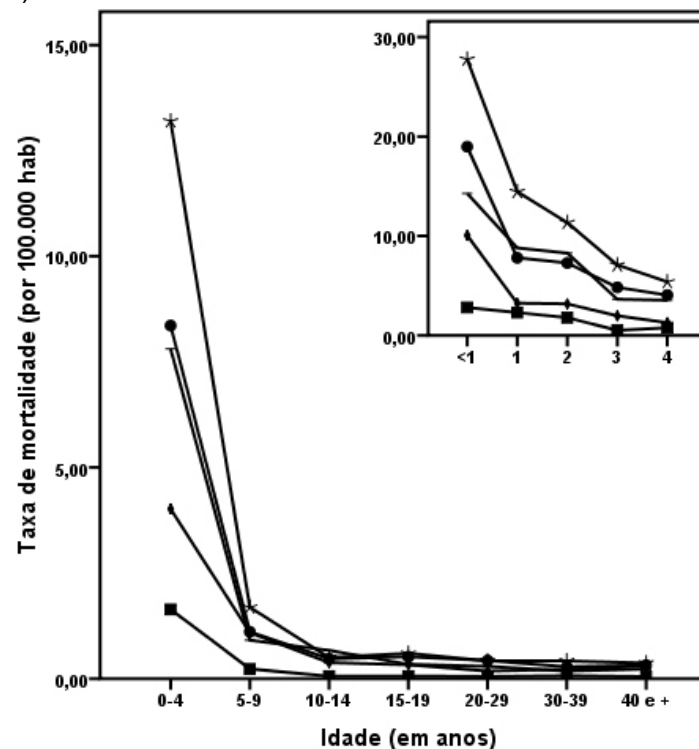


**Figura 2** - Taxas de incidência (A) e de mortalidade (B), segundo faixa etária e diferentes períodos (1986-1987; 1988-1994; 1995-1996; 1997-2000; e 2001-2004). Município de São Paulo, período de 1986 – 2004.

A)



B)



Legenda: ■ 1986-1987 ● 1988-1994 ★ 1995-1996 – 1997-2000 ♦ 2001-2004

Taxa/Períodos	1986-1987	1988-1994	1995-1996	1997-2000	2001-2004	Total
Incidência*	1,6	6,0	8,0	5,8	4,1	5,3
Mortalidade*	0,2	1,2	1,7	1,0	0,7	1,0
Letalidade	15%	20 %	21%	17%	16%	18%

\* Taxas anuais médias de incidência e de mortalidade por 100.000 habitantes

1987 foram observadas nas idades de três, quatro, 5 a 9 e de 10 a 14 anos, com os respectivos RR (risco relativo) de 7,8; 5,9; 6,4 e 7,3.

A taxa de mortalidade anual média foi de 1,0/100.000 habitantes/ano, variando de 0,2, em 1986, a 1,8 em 1995 (Figura 3). A faixa etária mais atingida foi a de menores de um ano, seguida pela de um ano de idade. Os menores de um ano de idade apresentaram uma taxa anual média de mortalidade 15,2/100.000 habitantes/ano, variando de 2,8 a 27,8 para os respectivos períodos 1986 a 1987 e 1995 a 1996. Crianças de um ano de idade tiveram uma taxa anual média de mortalidade de 7,2/100.000 habitantes/ano, variando de 2,3 a 14,5 para os períodos 1986 a 1987 e 1995 a 1996, respectivamente (Figura 2). Comparando as taxas de mortalidade no pico da epidemia (1995-1996) com as do seu início (1986-1987) o RR foi de 6,1 para todas as faixas etárias e de 9,9; 13,8; 8,7 e de 10,2, respectivamente, para menores de um ano, três anos, 10 a 14 anos e 15 a 19 anos (Figura 2).

A letalidade média para o período foi de 18%, variando de 14% em 1987, a 22% em 1995 (Figura 3). Entre os menores de um ano de idade, a letalidade média foi de 25%, variando de 17 a 30%, com o pico no período de 1995 a 1996. Já os pacientes com mais de 40 anos, a letalidade média foi de 29%, variando de 18 a 33%, com pico no período de 2001 a 2004.

#### 4.1.2 FORMA CLÍNICA DADOS LABORATORIAIS E GRAVIDADE

O tempo médio entre o início dos sintomas até internação para o município de São Paulo foi de um dia, sendo também de um dia para os Hospitais Universitários e Assistenciais e de 1,5 dias para o Hospital Especializado ( $p < 0,001$ ). Esse mesmo intervalo de tempo variou de 1,4, 1,2 e 0,8, respectivamente para as formas clínicas meningite, meningite mais meningococemia e meningococemia ( $p < 0,001$ ) (Figura 4).

O tempo médio de internação dos casos de DM no município de São Paulo foi de oito dias, apresentando variações segundo forma clínica, sendo,

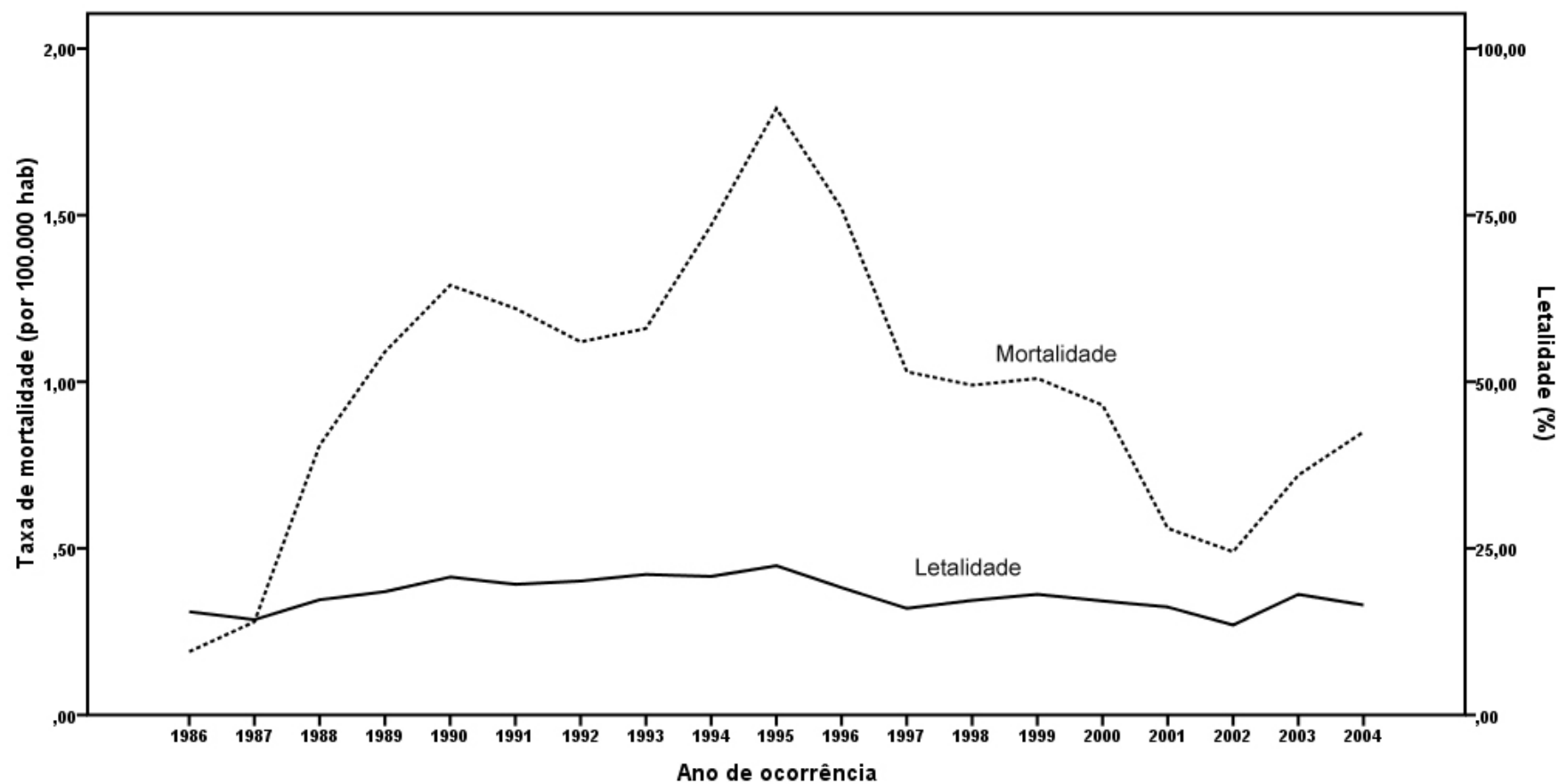
respectivamente, de 10, cinco e nove dias para os casos de meningite, meningococemia e meningite com meningococemia. O tempo médio de internação dos casos de DM que evoluíram para cura foi de 11 dias, sendo semelhante entre as diferentes formas clínicas. Por outro lado, o tempo de internação dos casos que evoluíram para óbito foi de um dia, variando de quatro dias para os casos de meningite e de um dia para os casos de meningococemia e meningite com meningococemia (Tabela 2).

A distribuição porcentual das diferentes formas clínicas da DM, os casos de meningite, meningococemia, meningite com meningococemia foi de, respectivamente, 31%, 22% e 47% dos casos, considerando todo o período de estudo. No início do período (1986), seguindo a mesma ordem das formas clínicas, verificamos 47%, 13% e 40%, respectivamente; já, em 1997, a distribuição porcentual foi de 25%, 29% e 45% e no final do período (2004) de 34%, 27% e 39% dos casos (Figura 5A).

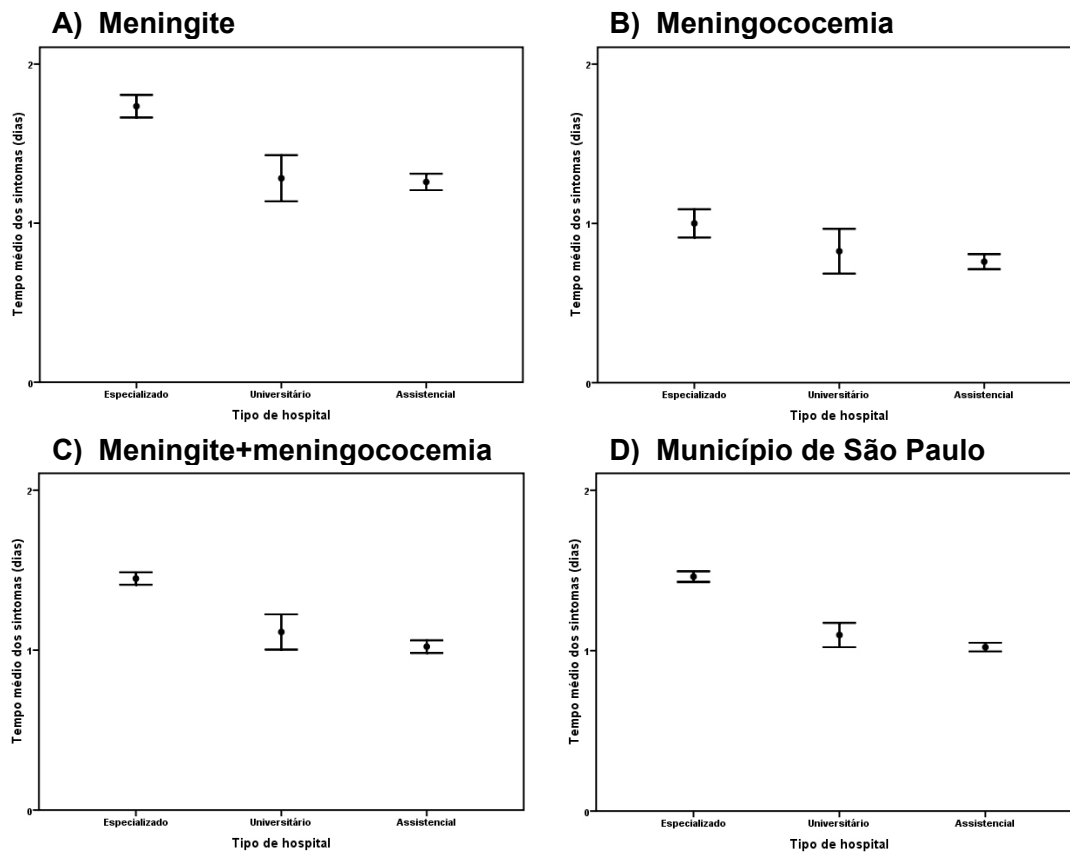
A letalidade média para o período todo (1986-2004) segundo a forma clínicas foi de 7%, 46% e 13%, respectivamente, entre os pacientes com meningite, meningococemia e meningite com meningococemia. Ao longo do período, a letalidade nos casos que apresentaram somente meningite variou de maneira irregular com porcentagens de 3% em 2000 atingindo 11% em 1988. Nos casos de meningococemia, a letalidade foi mais elevada nos anos de pico da epidemia com 69% (1994), diminuindo a partir daí, atingindo 33% em 2002, menor letalidade de todo o período (Figura 5B).

Entre aqueles que apresentaram meningococemia, o sexo masculino foi o mais atingido, em torno de 55%, enquanto as mulheres 45% ( $p=0,091$ ). Nesse mesmo grupo, mas segundo faixa etária, foram os menores de um ano de idade os mais atingidos, em torno de 23% dos casos. A letalidade entre homens foi de 20% enquanto nas mulheres foi de 17% ( $p=0,981$ ) (Tabela 1), sendo semelhantes entre homens e mulheres nas diferentes formas clínicas.

**Figura 3** - Taxas de incidência (A) e de mortalidade (B), segundo faixa etária e diferentes períodos (1986-1987; 1988-1994; 1995-1996; 1997-2000; e 2001-2004). Município de São Paulo, período de 1986 – 2004.



**Figura 4** - Tempo médio (em dias) entre o início dos sintomas até internação segundo forma clínica da Doença Meningocócica e por tipo de hospital de atendimento. Município de São Paulo, período de 1986-2004. (A) Meningite; (B) Meningococemia; (C) Meningite com meningococemia; e (D) Município de São Paulo.



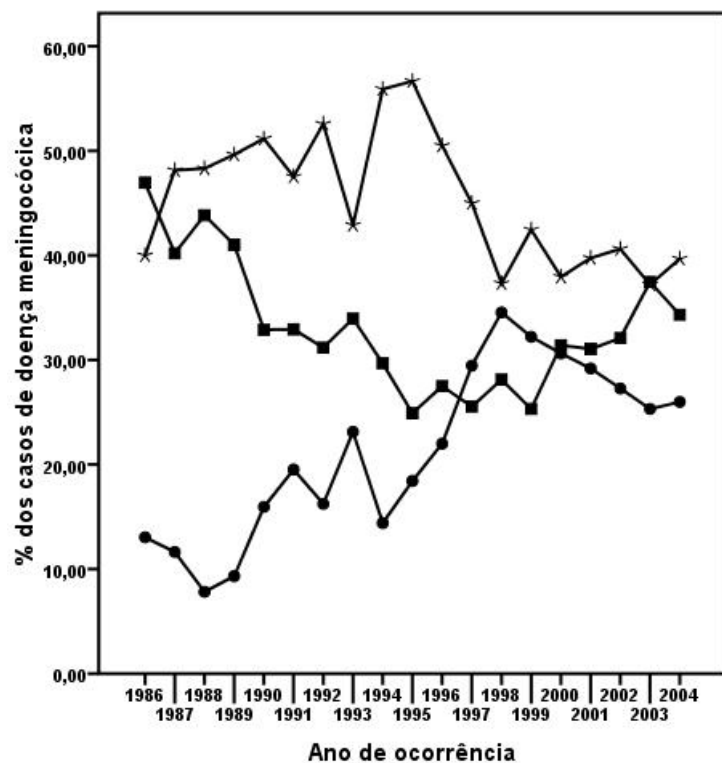


**Tabela 2** - Tempo médio (em dias) de internação, entre casos de Doença Meningocócica que evoluíram para cura e para o óbito, segundo forma clínica. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

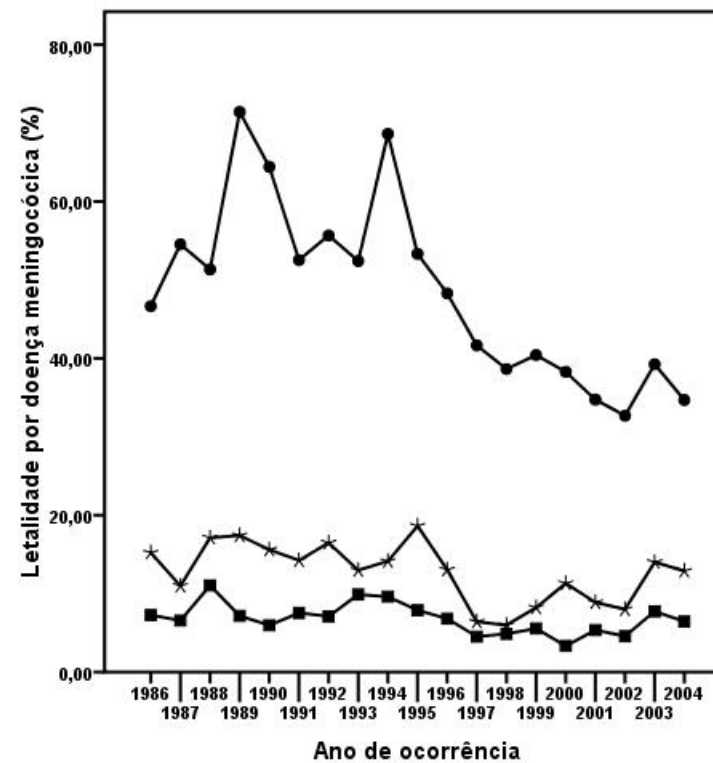
Critério Diagnóstico	Meningite			Meningococemia			Meningite+Meningococemia			Total		
	Média*	Cura	Óbito	Média*	Cura	Óbito	Média*	Cura	Óbito	Média*	Cura	Óbito
<b>Município SP</b>												
Cultura	10	11	4	7	11	1	9	10	1	9	10	2
Imunodiagnóstico	12	12	5	7	12	1	10	12	2	10	12	2
Clínico	--	--	--	4	10	1	8	10	1	6	10	1
Bacterioscopia	10	11	3	6	9	1	10	11	2	10	11	3
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>1</b>
<b>H. Especializado</b>												
Cultura	10	11	2	8	11	1	9	10	1	10	10	1
Imunodiagnóstico	12	13	7	7	13	1	10	12	1	10	12	2
Clínico	--	--	--	6	10	0	9	10	1	8	10	1
Bacterioscopia	10	11	5	8	9	3	10	11	2	10	11	4
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>1</b>
<b>H. Universitário</b>												
Cultura	10	11	5	7	10	3	9	10	1	9	10	3
Imunodiagnóstico	16	18	0	12	12	--	15	15	--	15	16	0
Clínico	--	--	--	4	10	1	8	10	2	6	10	1
Bacterioscopia	10	10	6	5	14	1	7	9	1	8	10	3
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>2</b>
<b>H. Assistencial</b>												
Cultura	10	11	5	6	10	1	9	10	1	9	11	2
Imunodiagnóstico	11	11	6	5	11	1	9	12	2	10	11	3
Clínico	--	--	--	4	9	1	7	10	1	5	10	1
Bacterioscopia	9	11	3	5	9	1	9	10	1	9	11	2
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>1</b>

**Figura 5** - Distribuição ano a ano dos casos de doença meningocócica invasiva, segundo a forma clínica (A) e letalidade segundo a forma clínica (B). Município de São Paulo, 1986-2004.

A)



B)



Legenda: ■ Meningite ● Meningococemia ★ Meningite + meningococemia

Nos casos em que a forma clínica foi meningite, os pacientes com mais de 40 anos de idade - 5% dos casos de DM no município - tiveram maior letalidade com 24%. Enquanto que, entre os menores de um ano a letalidade foi de 9%. Nos casos de meningococemia, a letalidade foi mais baixa nos pacientes do grupo etário de cinco a nove anos de idade (27%) e mais elevada, de 64% e 61%, respectivamente, entre os pacientes com mais de 40 anos e entre menores de um ano de idade (Tabela 1).

Com referência ao exame citológico do LCR, a contagem média de leucócitos dos pacientes com DM foi de 978 células/mm<sup>3</sup>, enquanto que para os pacientes que evoluíram para o óbito e cura, a média de leucócitos foi, respectivamente, de seis e 1980 células/mm<sup>3</sup>. Nos casos de DM com forma clínica de meningite, a contagem média de leucócitos foi de 3745 células/mm<sup>3</sup>, com evolução para óbito e cura de respectivamente, 2389 e 3840 células/mm<sup>3</sup>. Já, em paciente que apresentaram meningococemia, a contagem média dos leucócitos no líquido foi de três células/mm<sup>3</sup>, sendo de um e cinco células/mm<sup>3</sup>, respectivamente, entre os que evoluíram para óbito e cura (Tabela 3).

A porcentagem média de neutrófilos no LCR foi de 79%, sendo que para os que evoluíram para cura foi de 81% e entre os que evoluíram para óbito foi de 66% ( $p < 0,001$ ). Nos casos de meningite com ou sem meningococemia, a porcentagem de neutrófilos ficou em torno de 84%, variando pouco em relação aos desfechos do tratamento. Por outro lado, nos casos de meningococemia, a porcentagem média de neutrófilos diminuiu para 54%, sendo semelhante nos desfechos de alta e óbito (Tabela 3).

A porcentagem média de linfócitos no LCR foi de 13%, elevando-se entre os pacientes que evoluíram para óbito (21%), enquanto que nos casos cuja forma clínica foi a de meningite, situou-se em torno de 11% e nos de meningococemia atingiu 30% (Tabela 3).

Nos exames bioquímicos do LCR, a dosagem média de glicose no líquido foi de 37mg/dl, variando de 35 a 49mg/100dl, respectivamente, entre os que se curaram e morreram. Nos casos de meningite, os pacientes tiveram uma dosagem média de glicose de 27 mg/dl, e entre os que

**Tabela 3** - Exames citológicos do LCR\*, segundo forma clínica e tipo de hospital. Município de São Paulo, 1986-2004.

Exame citoquímico	Meningite			Meningococemia			Meningite+Meningococemia			Total		
	média	cura	óbito	média	cura	óbito	média	cura	óbito	média	cura	óbito
<b>Município SP</b>												
leucócitos	3745,0	3840,0	2389,0	3,0	5,0	1,0	2560,0	3100,0	260,0	978,0	1980,0	6,0
monócitos	4,2	4,2	4,7	8,9	9,6	8,0	5,4	5,4	8,5	5,3	5,3	7,5
eosinófilos	1,1	1,0	0,1	0,4	0,4	0,5	0,8	0,8	0,6	0,9	0,8	0,5
neutrófilos	83,6	84,3	79,3	54,4	53,4	54,5	81,9	83,6	69,0	79,4	81,2	66,2
linfócitos	10,8	10,6	11,7	27,8	28,0	30,1	12,2	11,5	18,8	13,5	12,6	20,7
<b>H.Especializado</b>												
Leucócitos	5225,0	5200,0	1449,0	4,0	7,0	2,0	4293,0	4580,0	910,0	2825,0	3760,0	5,5
Monócitos	4,8	4,8	6,0	11,5	13,1	3,3	5,2	5,0	10,7	5,5	5,4	8,7
Eosinófilos	0,1	0,1	0,0	0,6	0,2	3,0	0,4	0,3	1,6	0,3	0,3	1,8
Neutrófilos	80,2	80,3	75,0	65,1	60,8	85,3	83,1	83,3	74,3	81,2	81,2	76,3
Linfócitos	12,3	12,0	18,0	22,2	24,1	8,3	10,3	10,2	15,4	11,5	11,4	14,4
<b>H.Universitário</b>												
Leucócitos	3840,0	3613,5	3060,0	4,0	4,0	4,0	2682,5	3240,0	160,0	733,0	1600,0	10,0
Monócitos	5,8	6,0	11,2	10,9	13,8	7,6	6,2	5,6	16	6,8	6,8	11,2
Eosinófilos	1,9	2,4	0,0	0,1	0,2	0,0	1,7	2,0	0,2	1,5	1,9	0,0
Neutrófilos	84,3	84,6	72,0	50,1	42,7	54,8	82,8	83,6	83,3	78,1	78,7	67,4
Linfócitos	9,4	8,8	16,0	27,9	29,7	26,0	9,8	10,3	8,9	12,6	12,2	18,0
<b>H.Assistencial</b>												
Leucócitos	3728,5	3840,0	2240,0	4,0	5,0	2,0	1983,0	2729,5	228,5	819,0	1760,0	7,0
Monócitos	4,0	4,0	3,9	7,3	7,3	7,0	5,1	5,4	5,8	4,9	4,9	5,7
Eosinófilos	1,2	1,0	0,2	0,4	0,5	0,5	0,7	0,7	0,5	0,9	0,8	0,4
Neutrófilos	83,9	84,9	79,1	53,5	53,6	48,4	81,8	84,3	67,6	79,2	81,6	64,5
Linfócitos	10,5	10,4	11,4	29,2	28,7	33,3	13,3	12,3	20,6	14,1	13,0	22,4

\* dados de leucócitos: contagem média de células por mm<sup>3</sup>; monócitos, eosinófilos, neutrófilos e linfócitos em % (média)

**Tabela 4** - Exames bioquímicos do LCR\* segundo forma clínica e tipo de hospital. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

Exame bioquímico	Meningite			Meningococemia			Meningite+Meningococemia			Total		
	média	cura	óbito	média	cura	óbito	média	cura	óbito	média	cura	óbito
<b>Município SP</b>												
Glicose	27,0	26,0	43,0	59,0	62,0	50,0	39,0	38,0	51,0	37,0	35,0	49,0
Proteínas	212,4	216,6	196,9	59,8	50,8	80,7	195,7	205,5	119,2	186,2	195,9	125,4
Cloreto	153,9	160,4	120,0	158,4	183,4	151,3	166,8	179,4	141,3	160,6	171,7	139,9
<b>H.Especializado</b>												
Glicose	31,2	29,8	--	76,6	77,9	81,0	38,3	37,7	44,5	39,1	38,1	54,9
Proteínas	226,0	232,0	100,6	49,2	34,2	103,7	275,9	281,8	214,5	248,7	254,8	181,5
Cloreto	232,5	231,8	--	238,0	221,6	437,0	256,0	264,0	129,2	248,5	252,7	199,1
<b>H.Universitário</b>												
Glicose	22,1	18,6	64,2	46,6	47,9	37,1	37,4	36,0	53,3	32,9	30,2	47,9
Proteínas	230,4	245,9	284,5	62,0	48,6	66,2	176,8	186,0	163,4	179,1	193,2	143,9
Cloreto	117,3	109,9	185,5	143,7	205,7	22,3	153,7	159,7	223,6	138,1	145,3	125,4
<b>H.Assistencial</b>												
Glicose	26,8	26,1	37,8	58,7	62,8	47,1	40,0	39,1	55,0	36,6	35,3	48,4
Proteínas	210,7	212,9	201,8	58,2	54,9	82,0	169,2	175,7	94,9	173,0	181,2	117,1
Cloreto	153,5	162,5	121,0	155,7	182,5	161,8	148,1	156,4	144,9	151,3	161,8	144,9

\* Dados por mg/dl (média)

evoluíram para óbito em 43mg/dl e os que se curaram em 26,0 mg/ml. Nos casos de meningococemia, a dosagem média de glicose foi de 59mg/dl, variando pouco entre os desfechos óbito e cura (Tabela 4).

A dosagem média de proteínas no LCR para pacientes de DM foi de 186 mg/dl, variando de 196 a 125, respectivamente entre os que se curaram e morreram. Nos casos de meningite com ou sem meningococemia, a dosagem média de proteínas foram semelhantes, situando-se em torno de 200 mg/dl, variando pouco entre os desfechos cura e óbito. Nos casos de meningococemia, a dosagem de proteína situou-se em 60 mg/dl, sendo 51 mg/dl para os que se curaram e de 81mg/dl nos desfechos de óbito (Tabela 4).

#### 4.1.3 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Em 35%, 13%, 20% e 32% dos casos, a DM foi confirmada, respectivamente, por cultura, imunodiagnóstico (contra-imunoeletroforese e aglutinação em látex), bacterioscopia e quadro clínico com presença de *Purpura fulminans*. As características da DM variaram consideravelmente conforme os diferentes critérios de confirmação e os dados médios do município de São Paulo.

A distribuição por sexo não variou de forma expressiva entre os casos confirmados pelos diferentes critérios estudados. No entanto, verificamos diferenças quanto à proporção de casos com seqüela, que se situaram em 11% entre os casos confirmados por imunodiagnóstico, em 5% entre os confirmados por cultura e bacterioscopia e em 2% entre os que se confirmados pela presença de *Purpura fulminans* (Tabelas 5, 6, 7 e 8).

Com referência a distribuição por faixa etária, as médias e medianas das idades entre os casos confirmados por cultura, imunodiagnóstico, quadro clínico e bacterioscopia foram, respectivamente, de 9,3 e 4,0 anos; 11,7 e 4,0 anos; 6,7 e 3,0 anos; e 12,1 e 6,0 anos de idade. Tais dados

**Tabela 5** - Doença meningocócica invasiva confirmada por cultura, segundo a forma clínica e letalidade conforme sexo, idade e seqüelas. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

Características	Meningite				Meningococemia				Meningite + Meningococemia				N = 3469			
	Casos		Óbito		Casos		Óbito		Casos		Óbito		Total		Óbito	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Sexo</b>																
Feminino	675	43,6	30	4,4	167	47,0	43	25,7	769	49,1	77	10,0	1611	46,4	150	9,3
Masculino	874	56,4	33	3,8	188	53,0	61	32,4	796	50,9	93	11,7	1858	53,6	187	10,1
<b>Total</b>	<b>1549</b>	<b>100,0</b>	<b>63</b>	<b>4,1</b>	<b>355</b>	<b>100,0</b>	<b>104</b>	<b>29,3</b>	<b>1565</b>	<b>100,0</b>	<b>170</b>	<b>10,9</b>	<b>3469</b>	<b>100,0</b>	<b>337</b>	<b>9,7</b>
<b>Faixa etária</b>																
<1 ano	439	28,5	27	6,2	54	15,2	18	33,3	243	15,5	27	11,1	736	21,3	72	9,8
1 ano	132	8,6	3	2,3	45	12,7	20	44,4	183	11,7	25	13,7	360	10,4	48	13,3
2 anos	112	7,3	2	1,8	53	14,9	17	32,1	155	9,9	23	14,8	320	9,2	42	13,1
3 anos	116	7,5	1	0,9	32	9,0	3	9,4	138	8,8	16	11,6	286	8,3	20	7,0
4 anos	63	4,1	2	3,2	23	6,5	5	21,7	125	8,0	11	8,8	211	6,1	18	8,5
5-9 anos	204	13,2	3	1,5	55	15,5	8	14,5	260	16,6	16	6,2	519	15,0	27	5,2
10-14 anos	102	6,6	3	2,9	26	7,3	5	19,2	128	8,2	4	3,1	256	7,4	12	4,7
15-19 anos	110	7,1	4	3,6	19	5,4	6	31,6	91	5,8	12	13,2	220	6,4	22	10,0
20-29 anos	118	7,7	0	0,0	21	5,9	9	42,9	118	7,5	17	14,4	257	7,4	26	10,1
30-39 anos	63	4,1	3	4,8	7	2,0	3	42,9	49	3,1	8	16,3	119	3,4	14	11,8
40 e + anos	82	5,3	15	18,3	20	5,6	10	50,0	74	4,7	11	14,9	176	5,1	36	20,5
<b>Total</b>	<b>1541</b>	<b>100,0</b>	<b>63</b>	<b>4,1</b>	<b>355</b>	<b>100,0</b>	<b>104</b>	<b>29,3</b>	<b>1564</b>	<b>100,0</b>	<b>170</b>	<b>10,9</b>	<b>3460</b>	<b>100,0</b>	<b>337</b>	<b>9,7</b>
<b>Seqüelas*</b>																
Sim	52	55,9	0	NA	7	7,5	1	NA	34	36,6	0	NA	93	5,5	1	NA

\* excluído o período de 1998-2001, por ausência de informação relativa as seqüelas

Let: letalidade (%)

NA: não se aplica

**Tabela 6** - Doença meningocócica invasiva confirmada por técnicas de imunodiagnóstico\* segundo a forma clínica e letalidade conforme sexo, idade e seqüelas. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

Características	Meningite				Meningococemia				Meningite + Meningococemia				N = 1318				
	Casos		Óbito		Casos		Óbito		Casos		Óbito		Total		Óbito		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Sexo</b>																	
Feminino	241	44,5	9	3,7	60	48,8	24	40,0	336	51,5	54	16,1	637	48,3	87	13,7	
Masculino	301	55,5	19	6,3	63	51,2	21	33,3	317	48,5	52	16,4	681	51,7	92	13,5	
<b>Total</b>	<b>542</b>	<b>100,0</b>	<b>28</b>	<b>5,2</b>	<b>123</b>	<b>100,0</b>	<b>45</b>	<b>36,6</b>	<b>653</b>	<b>100,0</b>	<b>106</b>	<b>16,2</b>	<b>1318</b>	<b>100,0</b>	<b>179</b>	<b>13,6</b>	
<b>Faixa etária</b>																	
<1 ano	167	31,1	6	3,6	20	16,7	9	45,0	102	15,6	15	14,7	289	22,1	30	10,4	
1 ano	40	7,4	1	2,5	19	15,8	10	52,6	71	10,9	12	16,9	130	9,9	23	17,7	
2 anos	36	6,7	1	2,8	12	10,0	6	50,0	59	9,0	14	23,7	107	8,2	21	19,6	
3 anos	24	4,5	0	0,0	7	5,8	1	14,3	49	7,5	7	14,3	80	6,1	8	10,0	
4 anos	24	4,5	1	4,2	10	8,3	4	40,0	37	5,7	9	24,3	71	5,4	14	19,7	
5-9 anos	49	9,1	1	2,0	16	13,3	4	25,0	94	14,4	15	16,0	159	12,1	20	12,6	
10-14 anos	31	5,8	1	3,2	9	7,5	1	11,1	62	9,5	6	9,7	102	7,8	8	7,8	
15-19 anos	35	6,5	3	8,6	5	4,2	1	20,0	49	7,5	6	12,2	89	6,8	10	11,2	
20-29 anos	42	7,8	2	4,8	7	5,8	4	57,1	54	8,3	8	14,8	103	7,9	14	13,6	
30-39 anos	33	6,1	3	9,1	8	6,7	3	37,5	30	4,6	7	23,3	71	5,4	13	18,3	
40 e + anos	56	10,4	9	16,1	7	5,8	2	28,6	46	7,0	7	15,2	109	8,3	18	16,5	
<b>Total</b>	<b>537</b>	<b>100,0</b>	<b>28</b>	<b>5,2</b>	<b>120</b>	<b>100,0</b>	<b>45</b>	<b>37,5</b>	<b>653</b>	<b>100,0</b>	<b>106</b>	<b>16,2</b>	<b>1310</b>	<b>100,0</b>	<b>179</b>	<b>13,7</b>	
<b>Seqüelas**</b>																	
Sim	37	15,2	0	NA	3	7,9	1	NA	38	10,1	0	NA	78	11,9	1	NA	

\* Critérios de diagnóstico adotados: resultado positivo para *Neisseria meningitidis* em contra-immunoeletoforese e/ou aglutinação em látex.

\*\* excluído o período de 1998-2001, por ausência de informação relativa as seqüelas

Let: letalidade (%)

NA: não se aplica



**Tabela 7** - Doença meningocócica invasiva confirmada por bacterioscopia, segundo a forma clínica e letalidade conforme sexo, idade e seqüelas. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

Características	Meningite				Meningococemia				Meningite+Meningococemia				N = 1994			
	Casos		Óbito		Casos		Óbito		Casos		Óbito		Total		Óbito	
	N	%	N	Let	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Sexo</b>																
Feminino	421	40,8	48	11,4	46	46,0	9	19,6	416	48,4	30	7,2	883	44,3	87	9,9
Masculino	612	59,2	68	11,1	54	54,0	16	29,6	444	51,6	37	8,3	1110	55,7	121	10,9
<b>Total</b>	<b>1033</b>	<b>100,0</b>	<b>116</b>	<b>11,2</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>	<b>25</b>	<b>25,0</b>	<b>860</b>	<b>100,0</b>	<b>67</b>	<b>7,8</b>	<b>1993</b>	<b>100,0</b>	<b>208</b>	<b>10,4</b>
<b>Faixa etária</b>																
<1 ano	229	22,2	39	17,0	15	15,2	8	53,3	91	10,6	13	14,3	335	16,9	60	17,9
1 ano	70	6,8	6	8,6	10	10,1	2	20,0	65	7,6	4	6,2	145	7,3	12	8,3
2 anos	59	5,7	1	1,7	9	9,1	1	11,1	78	9,1	12	15,4	146	7,4	14	9,6
3 anos	50	4,9	2	4,0	7	7,1	1	14,3	84	9,8	4	4,8	141	7,1	7	5,0
4 anos	44	4,3	2	4,5	7	7,1	1	14,3	51	6,0	7	13,7	102	5,1	10	9,8
5-9 anos	140	13,6	14	10,0	13	13,1	1	7,7	187	21,9	4	2,1	340	17,1	19	5,6
10-14 anos	81	7,9	2	2,5	9	9,1	1	11,1	77	9,0	2	2,6	167	8,4	5	3,0
15-19 anos	77	7,5	5	6,5	5	5,1	2	40,0	69	8,1	4	5,8	151	7,6	11	7,3
20-29 anos	110	10,7	5	4,5	13	13,1	3	23,1	91	10,6	10	11,0	214	10,8	18	8,4
30-39 anos	72	7,0	8	11,1	5	5,1	2	40,0	33	3,9	4	12,1	110	5,5	14	12,7
40 e + anos	98	9,5	33	33,7	6	6,1	2	33,3	29	3,4	3	10,3	133	6,7	38	28,6
<b>Total</b>	<b>1030</b>	<b>100,0</b>	<b>117</b>	<b>11,4</b>	<b>99</b>	<b>100,0</b>	<b>24</b>	<b>24,2</b>	<b>855</b>	<b>100,0</b>	<b>67</b>	<b>7,8</b>	<b>1984</b>	<b>100,0</b>	<b>208</b>	<b>10,5</b>
<b>Seqüelas*</b>																
Sim	35	7,0	0	NA	3	8,8	0	NA	19	3,8	0	NA	57	5,5	0	NA

\* excluído o período de 1998-2001, por ausência de informação relativa as seqüelas

Let: letalidade (%)

NA: não se aplica

**Tabela 8** - Doença meningocócica invasiva confirmada pelo quadro clínico e presença de *Purpura fulminans*\* segundo a forma clínica e letalidade conforme sexo, idade e seqüelas. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

Características	Meningite				Meningococemia				Meningite+Meningococemia				N = 3231			
	Casos		Óbito		Casos		Óbito		Casos		Óbito		Total		Óbito	
	N=--	%	N=--	Let	N=1664	N=858	Let	N=1567	N=271	Let	N=3231	%	N=1143	Let		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
<b>Sexo</b>																
Feminino	-	-	-	-	737	44,3	379	51,4	759	48,4	128	16,9	1496	46,3	507	33,9
Masculino	-	-	-	-	927	55,7	479	51,7	808	51,6	143	17,7	1735	53,7	622	35,9
<b>Total</b>	-	-	-	-	1664	100,0	858	51,6	1567	100,0	271	17,3	3231	100,0	1129	34,9
<b>Faixa etária</b>																
<1 ano	-	-	-	-	422	25,5	277	65,6	199	12,8	64	32,2	621	19,4	341	54,9
1 ano	-	-	-	-	220	13,3	121	55,0	173	11,1	35	20,2	393	12,3	156	39,7
2 anos	-	-	-	-	191	11,5	104	54,5	187	12,0	38	20,3	378	11,8	142	37,6
3 anos	-	-	-	-	170	10,3	72	42,4	178	11,5	19	10,7	348	10,8	91	26,1
4 anos	-	-	-	-	125	7,6	48	38,4	119	7,7	18	15,1	244	7,6	66	27,0
5-9 anos	-	-	-	-	268	16,2	81	30,2	362	23,3	29	8,0	630	19,6	110	17,5
10-14 anos	-	-	-	-	96	5,8	40	41,7	128	8,2	12	9,4	224	7,0	52	23,2
15-19 anos	-	-	-	-	40	2,4	17	42,5	53	3,4	6	11,3	93	2,9	23	24,7
20-29 anos	-	-	-	-	51	3,1	37	72,5	80	5,1	15	18,8	131	4,1	52	39,7
30-39 anos	-	-	-	-	26	1,6	18	69,2	34	2,2	14	41,2	60	1,9	32	53,3
40 e + anos	-	-	-	-	45	2,7	36	80,0	41	2,6	20	48,8	86	2,7	56	65,1
<b>Total</b>	-	-	-	-	1654	100,0	851	51,5	1554	100,0	270	17,4	3208	100,0	1121	34,9
<b>Seqüelas*</b>																
Sim	-	-	-	-	15	46,9	1	6,7	17	53,1	0	0,0	32	2,0	1	3,1

\* excluído o período de 1998-2001, por ausência de informação relativa as seqüelas

Let: letalidade (%)

NA: não se aplica

contrastam com os dados do município de São Paulo, cuja média e mediana da idade situaram-se em 9,3 e 4,0, a letalidade em 18% e o percentual de seqüelas em 5% (Tabela 1).

As proporções de meningite sem meningococemia confirmados pela bacterioscopia (48%) e imunodiagnóstico (40%) foram superiores à média do município (31%).

A proporção de casos com meningococemia foi menor entre os casos confirmados por bacterioscopia (5%), se comparados com aqueles confirmados por cultura, imunodiagnóstico, e clínico com 10%, 9% e 50%, respectivamente. Por sua vez, os dados globais do município de São Paulo apontam 22% de casos com essa forma clínica. Finalmente, não houve grandes diferenças quanto à proporção de casos de meningite com meningococemia entre os critérios de confirmação de DM. Os casos de meningococemia se situaram em torno de 46% a 47%, com exceção daqueles confirmados por imunodiagnóstico que perfazem 51% (Tabelas 5, 6, 7 e 8).

A letalidade, de um modo geral, foi maior nas idades extremas diminuindo entre escolares. Somente os casos confirmados por técnicas de imunodiagnóstico se afastaram desse comportamento (Tabelas 5, 6, 7 e 8).

A letalidade média da DM confirmada pelo quadro clínico foi maior com 38%, sendo que pela cultura e bacterioscopia a letalidade foi de 11% e pelo imunodiagnóstico foi de 16%. Entre os casos de meningococemia, o critério de confirmação pelo quadro clínico apresentou letalidade de 52%. Já os casos confirmados por cultura, imunodiagnóstico e bacterioscopia as respectivas letalidades entre os casos de meningite e meningococemia foi de 4% e 29%; 5% e 37%; 11 e 25% (Tabelas 5, 6, 7 e 8).

#### 4.1.4 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL

A partir de 1997, o sistema de vigilância passou a utilizar a atual divisão do município de São Paulo em 96 distritos, por esse motivo,

incluímos somente o período de 1997 a 2004 para a análise espacial. Nesse período, as taxas médias anuais de incidência e mortalidade estimadas para o município de São Paulo foram de, respectivamente, 4,9 e 0,8/100.000 habitantes/ano enquanto a letalidade situou-se em 16% (Figura 6 e Tabela AP1).

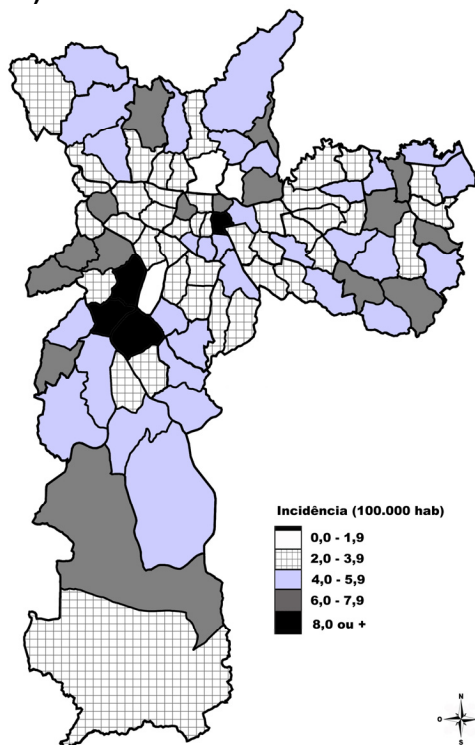
Nesse período, o comportamento da DM no município de São Paulo foi heterogêneo, com alguns distritos apresentando incidências mais elevadas do que a média do município. O distrito de Santana apresentou a menor taxa de incidência média anual com 1,1/100.000 habitantes/ano e o distrito do Morumbi a mais elevada com 12,3 (Figura 6 e Tabela AP1). Tomando a incidência anual média do município como referência, os distritos que apresentam RR acima de 2,0 foram (em ordem crescente): Santo Amaro (RR=2,0), Brás (RR=2,4) e Morumbi (RR=2,5).

A taxa de mortalidade anual média por distrito variou de 0,1/100.000 habitantes/ano (Aricanduva, Jardim Paulista, Mandaqui, Perdizes, São Lucas, Vila Sônia) a 3,0 (Brás) (Figura 6 e Tabela AP1). Tomando a taxa de mortalidade média do município como referência, os distritos com RR acima de 2,0 foram (em ordem crescente): Vila Maria (RR=2,0), Campo Belo (RR=2,1), Ponte Rasa (RR=2,2), Sé (RR=2,3) e Brás (RR=3,6).

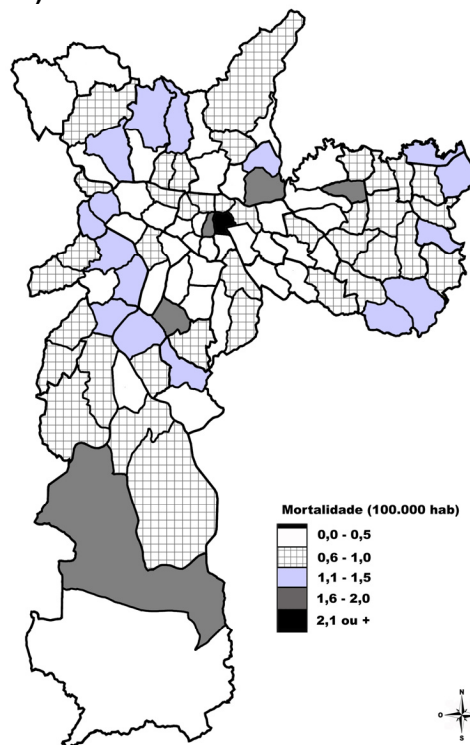
Os distritos que apresentaram letalidade menor do que a média anual do município (17%) foram São Lucas (3%), Jardim Paulista (4%), Liberdade (4%), Vila Sônia (4%) e Aricanduva (6%). Por outro lado, os distritos com letalidade muito acima da média foram: Vila Guilherme (33%), Campo Belo (36%), Santana (36%), Ponte Rasa (37%) e Jaguaré (40%), destacando-se o distrito da Sé com 50% (Figura 6 e Tabela AP1).

**Figura 6** - Taxas anuais médias de: A) incidência\*, B) mortalidade\* e C) letalidade\*\* da doença meningocócica invasiva segundo distrito de residência. Município de São Paulo, período de 1997-2004.

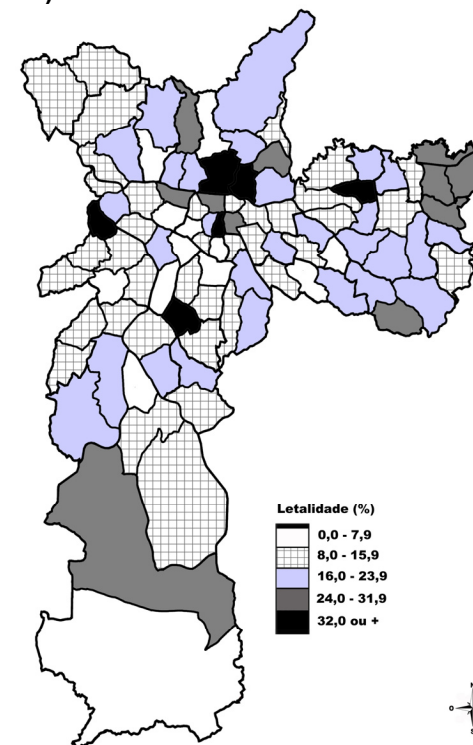
**A) Incidência**



**B) Mortalidade**



**C) Letalidade**



\* Taxas de incidência e mortalidade por 100.000 habitantes

\*\* Letalidade em (%)

A tabela referente às taxas de incidência/mortalidade/letalidade por distrito: Tabela AP1

Mapa do município de São Paulo com distritos identificados: Figura AP2

## 4.2 INVESTIGAÇÃO DE FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA

Para a investigação de fatores associados à gravidade da DM, tomamos o óbito como variável dependente. Foram analisados dois modelos, o primeiro para investigar fatores biológicos, sócio-econômicos e institucionais associados à gravidade da DM, cujos resultados podem subsidiar políticas públicas e intervenções de saúde pública. O segundo, para investigar fatores da evolução clínica e de dados laboratoriais da DM que possam ser tomados como preditivos da gravidade DM, portanto, visando subsidiar condutas clínicas.

Para o primeiro modelo, foram considerados com variáveis independentes: sexo, faixa etária, tipo de hospital de atendimento, sorogrupo da *Neisseria meningitidis* e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Para o segundo modelo, foram considerados como variáveis independentes: tempo dos sintomas até a internação, contagem de neutrófilos, dosagem de glicose, proteína e cloreto.

Para a análise de associação dos fatores biológicos, sócio-econômicos, institucionais e indicadores de evolução foram selecionados somente os casos de DM confirmados pelos critérios de diagnóstico cultura, imunodiagnóstico e quadro clínico (*Purpura fulminans*), pois a bacterioscopia é muito sensível e vulnerável a erros conforme a experiência do profissional de laboratório.

### 4.2.1 FATORES BIOLÓGICOS, SÓCIO-ECONÔMICOS E INSTITUCIONAIS ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA DM

Na análise bivariada (Tabela 9), mostraram-se associadas ao óbito por DM: a idade, todas as faixas etárias com exceção dos grupos de cinco a nove anos e de 15 a 19 anos de idade. As crianças menores de um ano e os

maiores de 40 anos de idade tiveram associação mais forte, respectivamente de OR= 2,8 (IC95%:2,1-3,6) e OR 3,2 (IC95%:2,3-4,5). Mostraram-se também associados ao óbito por DM, ter sido tratado em Hospitais Universitários (OR=1,6; IC95%:1,3-2,0) e Assistenciais (OR=2,3 ;IC95%:2,1-2,7); residir em distritos com IDH variando de 0,245 a 0,469, com OR=1,3 (IC95%:1,0-1,7); e ter tido DM associada ao sorogrupo W-135 com OR =1,7 (IC95%:1,1-2,8) .

No modelo final da análise multivariada ajustada ao sexo e idade, mostraram-se associados à gravidade da DM independentemente das demais exposições: ter menos de que um ano de idade (OR=1,8; IC95%: 1,2-2,9), ter um de idade (OR= 1,6; IC95%: 1,0-2,7), ter dois anos de idade (OR= 2,0; IC95%: 1,2-3,3) e ter 40 anos ou mais (OR=2,9; IC95%: 1,7-5,0); ter sido tratado em Hospitais Assistenciais (OR=1,9; IC95%: 1,4-2,7) e residir em distrito com IDH de 0,245 a 0,469 (OR=1,4 ; IC95%: 1,0-1,9) (Tabela 10).

#### 4.2.2 INDICADORES DE EVOLUÇÃO CLÍNICA PREDITORES DE GRAVIDADE DA DM

Na análise bivariada, mostraram-se associadas ao óbito por DM: tempo entre o início dos sintomas e internação menor ou igual a um dia (OR=3,5; IC95%:2,9-4,2); contagem de neutrófilos no LCR menor que 50% (OR= 3,3 (IC95%:2,4-4,6); dosagem de glicose no LCR maior que 50 mg/dl (OR=1,6; IC95%:1,3-2,0); dosagem de proteína no LCR menor que 40 mg/dl (OR=2,1;IC95%:1,7-2,7) e os pacientes que apresentaram sinais clínicos de petéquias (OR=6,3; IC95%:4,5-8,9) (Tabela 11).

No modelo final da análise multivariada, mostraram-se associados à gravidade da DM, independentemente das demais exposições: tempo de sintomas até internação menor que um dia (OR=1,6; IC95%: 1,1-2,3); porcentagem de neutrófilos no LCR menor do que 50% (OR= 2,4; IC95%: 1,6-3,5); e presença de petéquias (OR= 3,4; IC95%:2,1-5,6) (tabela 12).

**Tabela 9** - Análise Bivariada dos fatores sociodemográficos associados ao desfecho da DM. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

Características	Desfecho (n=8093)		Total	OR(IC-95%)
	Alta (%)	Óbito (%)		
<b>Sexo</b>				
Feminino	2672 (78,1)	748 (21,9)	3420	1,0 (Ref)
Masculino	2973 (76,5)	912 (23,5)	3885	1,1 (1,0-1,2)
<b>Faixa etária</b>				
10 - 14 anos	466 (86,6)	72 (13,4)	538	1,0 (Ref)
<1 ano	1042 (69,9)	448 (30,1)	1490	2,8 (2,1-3,6)
1 ano	591 (72,1)	229 (27,9)	820	2,5 (1,9-3,4)
2 anos	522 (71,8)	205 (28,2)	727	2,5 (1,9-3,4)
3 anos	532 (81,5)	121 (18,5)	653	1,5 (1,1-2,0)
4 anos	376 (79,3)	98 (20,7)	474	1,7 (1,2-2,3)
5 - 9 anos	1030 (86,8)	157 (13,2)	1187	1,0 (0,7-1,3)
15 - 19 anos	318 (84,8)	57 (15,2)	375	1,1 (0,8-1,7)
20 - 29 anos	362 (79,6)	93 (20,4)	455	1,7 (1,2-2,3)
30 - 39 anos	170 (73,6)	61 (26,4)	231	2,3 (1,6-3,4)
40 anos ou +	223 (66,8)	111 (33,2)	334	3,2 (2,3-4,5)
<b>Tipo de hospital</b>				
Especializado	2122 (86,0)	345 (14,0)	2467	1,0 (Ref)
Universitário	533 (79,3)	139 (20,7)	672	1,6 (1,3-2,0)
Assistencial	2852 (72,3)	1092 (27,7)	3944	2,3 (2,1-2,7)
<b>Sorogrupo</b>				
C	1071 (89,0)	132 (11,0)	1203	1,0 (Ref)
B	1875 (87,9)	259 (12,1)	2134	1,1 (0,9-1,4)
W135	111 (82,2)	24 (17,8)	135	1,7 (1,1-2,8)
<b>IDH</b>				
0,612-0884	349 (81,9)	77 (18,1)	426	1,0 (Ref)
0,474-0,594	803 (79,1)	212 (20,9)	1015	1,2 (0,9-1,6)
0,245-0,469	1104 (77,5)	321 (22,5)	1415	1,3 (1,0-1,7)



**Tabela 10** - Modelo final de regressão logística dos fatores sociodemográficos associados aos casos graves da DM (meningococemia). Município de São Paulo, período de 1986-2004.

<b>Característica</b>	<b>OR ajustado</b>	<b>(IC-95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Sexo</b>			<b>0,700</b>
Feminino	1,0 (Ref)		
Masculino	1,1	0,8-1,2	
<b>Faixa etária</b>			<b>&lt;0,001</b>
10 - 14 anos	1,0 (Ref)		
<1 ano	1,8	1,2-2,9	
1 ano	1,6	1,0-2,7	
2 anos	2,0	1,2-3,3	
3 anos	0,9	0,5-1,5	
4 anos	1,0	0,6-1,9	
5 - 9 anos	0,8	0,5-1,3	
15 - 19 anos	1,2	0,6-2,2	
20 - 29 anos	1,6	0,9-2,8	
30 - 39 anos	1,2	0,6-2,4	
40 anos ou +	2,9	1,7-5,0	
<b>Tipo de hospital</b>			<b>&lt;0,001</b>
Especializado	1,0 (Ref)		
Universitário	1,4	0,9-2,2	
Assistencial	1,9	1,4-2,7	
<b>IDH</b>			<b>&lt;0,001</b>
0,612-0,884	1,0 (Ref)		
0,474-0,594	1,3	0,9-1,8	
0,245-0,469	1,4	1,0-1,9	

\* Teste de verossimilhança

**Tabela 11** - Análise Bivariada de indicadores de evolução clínica associados à gravidade da DM. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

Características	Desfecho (n=9105)		Total	OR(IC-95%)
	Alta (%)	Óbito (%)		
<b>Tempo dos sintomas</b>				
2-3 dias	1454 (90,3)	156 (9,7)	1610	1,0 (Ref)
<= 1 dia	2839 (72,6)	1072 (27,4)	3911	3,5 (2,9-4,2)
<b>Porcentagem de neutrófilos</b>				
>50%	1551 (90,6)	160 (9,4)	1711	1,0 (Ref)
<50%	185 (74,3)	64 (25,7)	249	3,3 (2,4-4,6)
<b>Dosagem de glicose</b>				
<50mg/dl	1114 (88,0)	152 (12,0)	1266	1,0 (Ref)
>=50mg/dl	787 (82,0)	173 (18,0)	960	1,6 (1,3-2,0)
<b>Dosagem de proteína</b>				
>40 mg/dl	1350 (88,5)	176 (11,5)	1526	1,0 (Ref)
<=40 mg/dl	550 (78,5)	151 (21,5)	701	2,1 (1,7-2,7)
<b>Dosagem de cloreto</b>				
< 680/702 (RN) mg%	1585 (85,6)	266 (14,4)	1851	1,0 (Ref)
até 680/702 (RN) mg%	164 (85,9)	27 (14,1)	191	1,0 (0,6-1,5)
<b>Petéquias</b>				
Ausência	681 (94,7)	38 (5,3)	719	1,0 (Ref)
Presença	1487 (73,9)	524 (26,1)	2011	6,3 (4,5-8,9)

**Tabela 12** - Modelo final de regressão logística de indicadores de evolução clínica associados à gravidade da DM. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

<b>Característica</b>	<b>OR ajustado</b>	<b>(IC-95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Tempo dos sintomas</b>			<b>&lt;0,001</b>
2-3 dias	1,0 (Ref)		
<= 1 dia	1,6	1,1-2,3	
<b>Porcentagem de neutrófilos</b>			<b>&lt;0,001</b>
>50%	1,0 (Ref)		
<50%	2,4	1,6-3,5	
<b>Presença de petéquias</b>			<b>&lt;0,001</b>
Não	1,0 (Ref)		
Sim	3,4	2,1-5,6	

\* Teste de verossimilhança

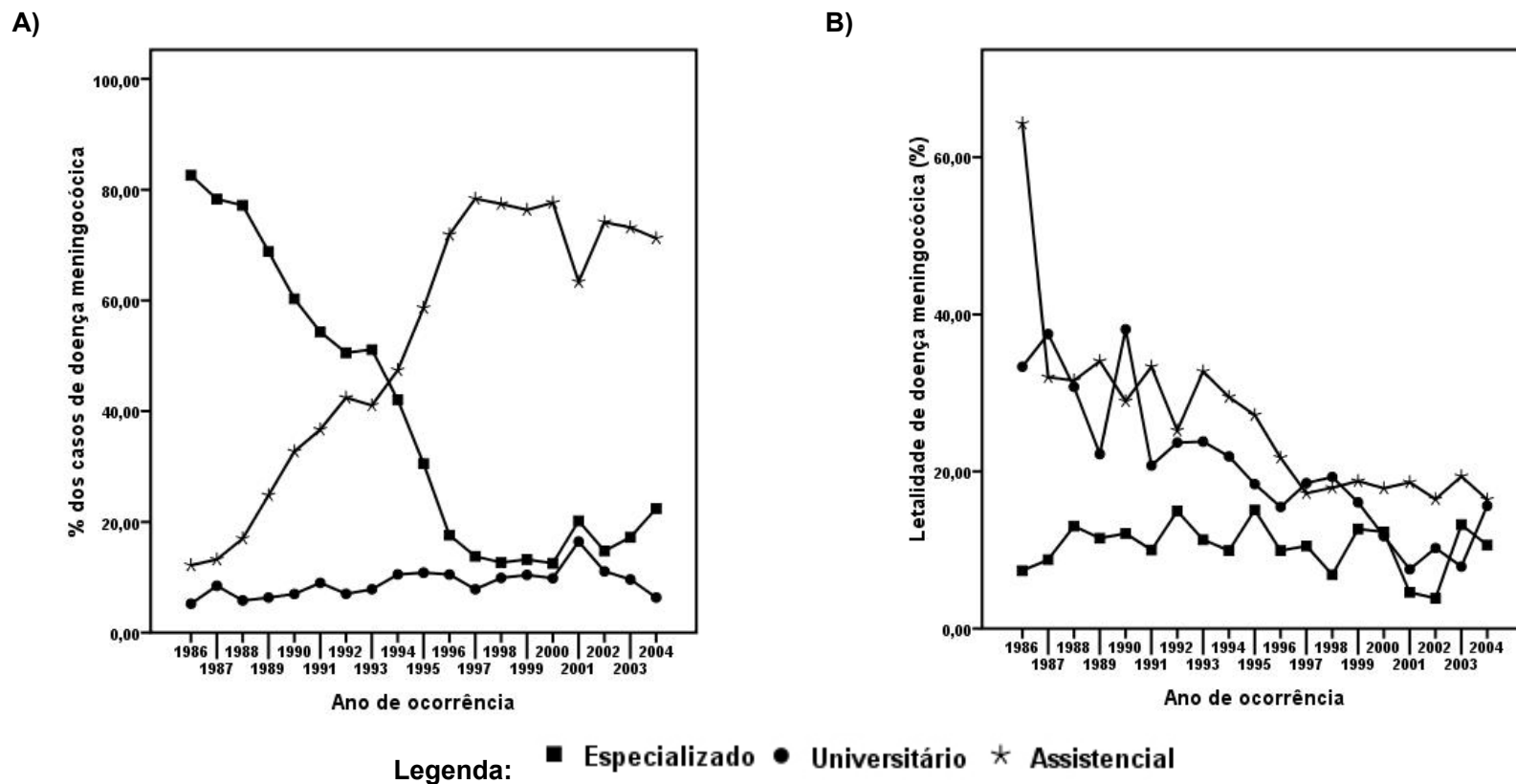
### 4.3 ASPECTOS RELATIVOS À DESCENTRALIZAÇÃO DO ATENDIMENTO

Em função da implantação do SUS e da implementação da descentralização de serviços de saúde, observamos a partir do final dos anos 80 a descentralização do atendimento hospitalar dos pacientes com DM no município de São Paulo. No início do período (1986) único Hospital Especializado em doenças infecciosas existente na cidade atendia 83% dos casos de DM no município, passando a atender 30% em 1995 e no final do período de interesse (2004), somente 22% dos casos. Por sua vez, houve uma elevação expressiva da proporção de casos de DM atendidos pelos Hospitais Assistenciais, de 12% dos casos de DM atendidos em 1986, passou para 71% a partir de 1996. Enquanto isso, a parcela atendida pelos Hospitais Universitários variou em torno de 8%, sem grandes oscilações ao longo do período estudado (Figura 7).

Analisando a letalidade da DM por tipo de Hospital de Atendimento, verificamos que a letalidade do Hospital Especializado ficou estável em torno de 11% durante todo o período. Por outro lado, verificamos uma acentuada variação desse indicador de prognóstico entre os Hospitais Assistenciais e Universitários. A letalidade nos Hospitais Assistenciais situava-se em torno de 60% em 1986, mas ao longo do período esta diminuiu atingindo 16% em 2004. Os Hospitais Universitários apresentavam patamares elevados de letalidade, em torno de 38% no início do período de estudo (1986-1991), declinando em seguida até atingir níveis semelhantes ao Hospital Especializado a partir de 1999 (Figura 7).

Para verificar o impacto da descentralização do atendimento hospitalar no prognóstico dos casos internados, foi analisada a evolução da letalidade segundo tipo de hospital (Especializado, Universitário e Assistencial) em dois períodos, o primeiro de 1986 a 1994 e o segundo de

**Figura 7** – Distribuição dos casos de doença meningocócica invasiva (A) e letalidade (B), segundo tipo de hospital de atendimento e por ano de ocorrência. Município de São Paulo, 1986-2004.



1995 a 2004. Essa divisão de períodos levou em consideração a evolução desse indicador, conforme apresentada na Figura 7A.

Comparando-se os dois períodos (1986 a 1994 e 1995 a 2004), a letalidade média da DM observada no Hospital Especializado não apresentou grandes alterações nas diferentes faixas etárias entre os pacientes, com exceção do grupo etário com mais de 40 anos em que houve uma diminuição da sua letalidade, primeiramente de 18% para 5% (Figura 8A).

Nos Hospitais Universitários (Figura 8B), a letalidade média variou de 26% primeiro período para 15% no segundo, visto que os pacientes de 10 a 14 anos de idade foram os que tiveram maior letalidade, com 32% no primeiro período e 25% no segundo. No entanto, a letalidade apresentou um expressivo declínio em todas as faixas etárias.

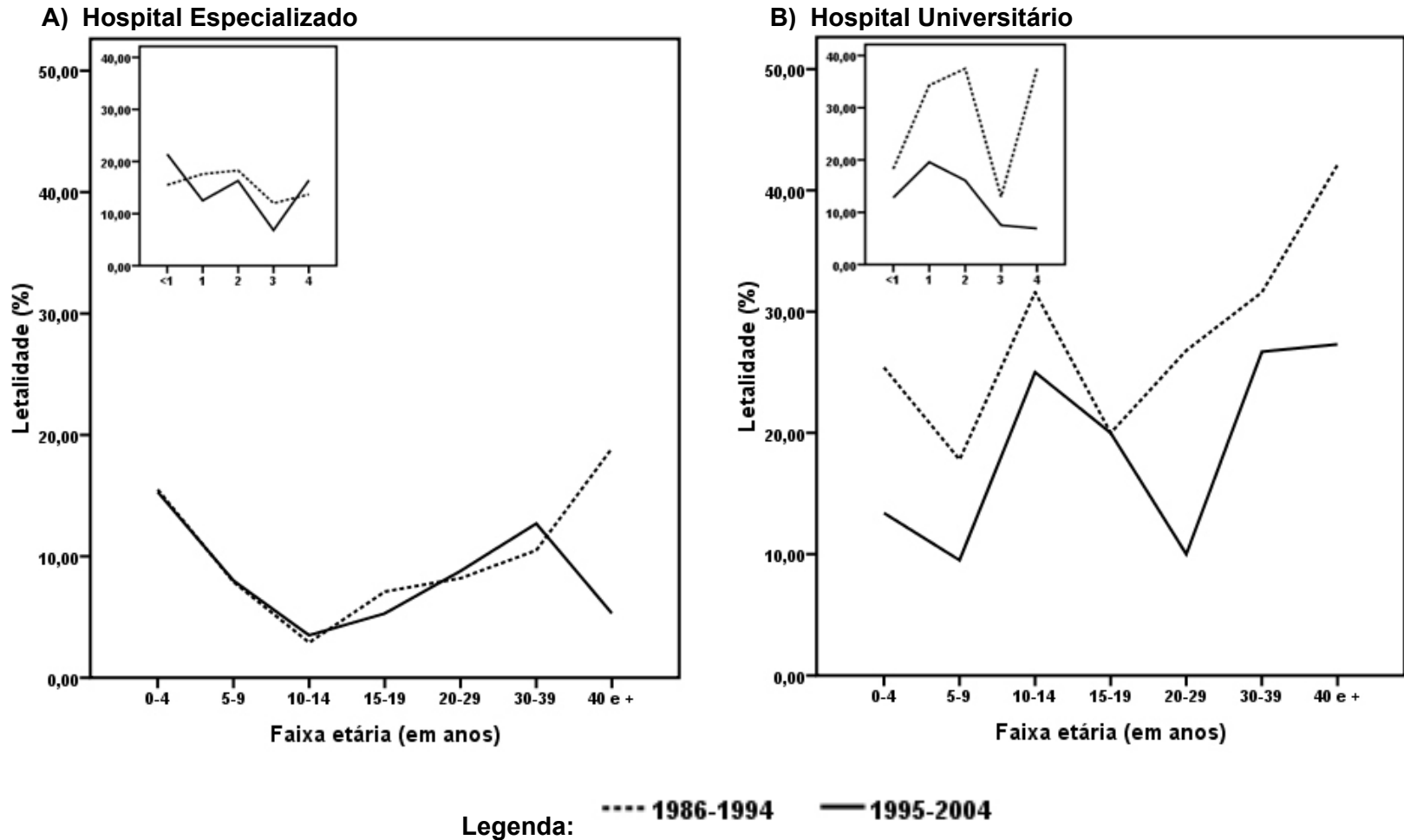
Já os Hospitais Assistenciais apresentaram uma expressiva queda da letalidade média do primeiro para o segundo período, declinando de 31% para 14%, sendo que por faixa etária essa queda foi também significativa, porém, mais acentuada nos menores de 24 meses e na faixa etária dos 30 a 39 anos de idade (Figura 8C).

No município como um todo, verificamos a queda da letalidade média entre os períodos, de 19% no primeiro para 18% no segundo, sendo que por faixa etária essa queda foi mais bem observada entre os menores de cinco anos (Figura 8D).

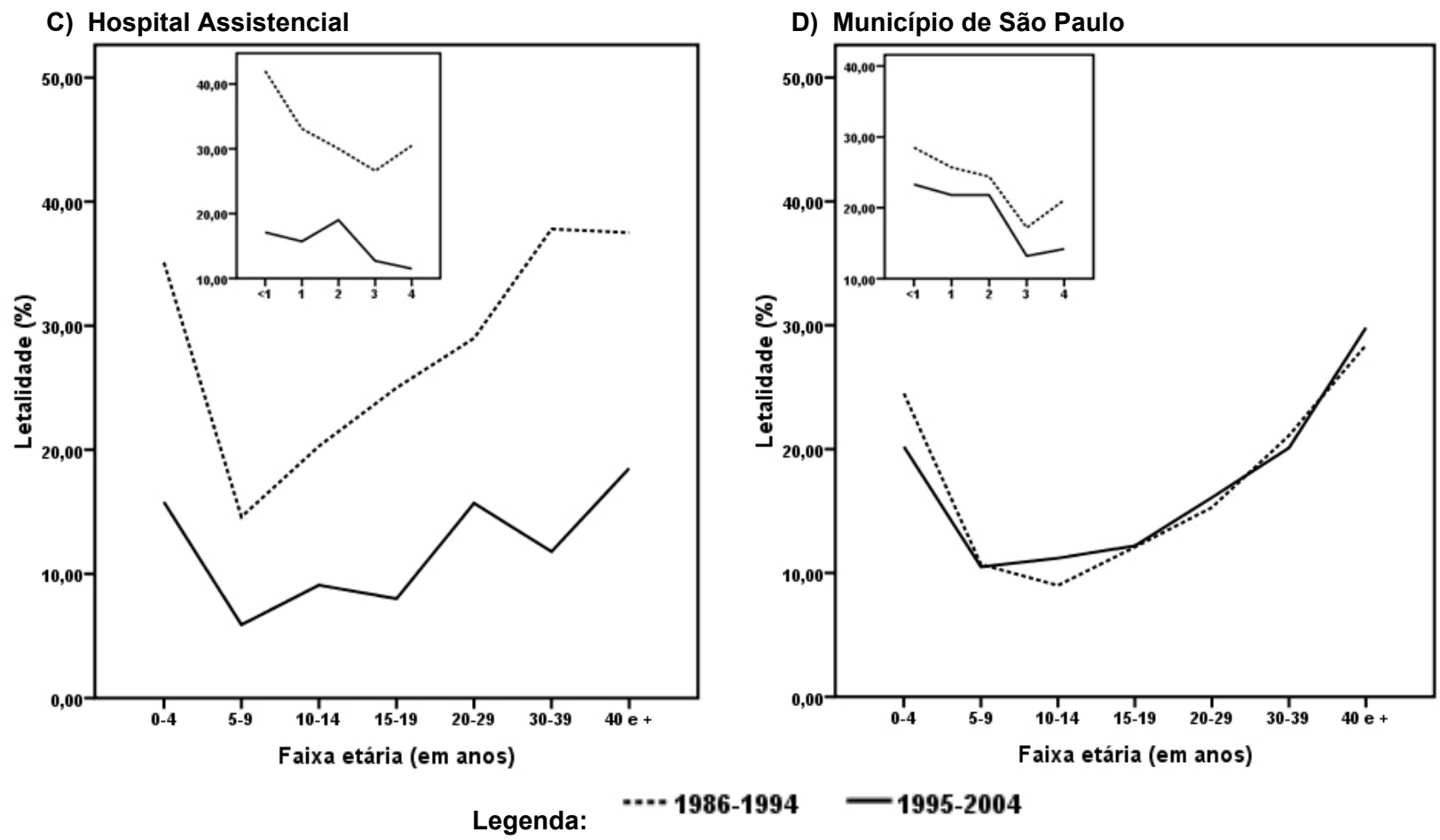
#### 4.3.1 CARACTERÍSTICAS DO ATENDIMENTO NOS DIFERENTES TIPOS DE HOSPITAIS

Os hospitais de atendimento Especializado, Universitários e Assistenciais apresentaram uma distribuição distinta das formas clínicas de DM ao longo do período. Foi analisado o atendimento de cada hospital durante o período de estudo (1986 a 2004) e separadamente em dois períodos, o primeiro de 1986 a 1994 e o segundo de 1995 a 2004. Esta.

**Figura 8** - Letalidade doença meningocócica invasiva segundo tipo de hospital e idade dos pacientes. Município de São Paulo, período de 1986-2004. A) Hospital Especializado; B) Hospital Universitário; C) Hospital Assistencial; D) Município de São Paulo.



**Figura 8** - Letalidade doença meningocócica invasiva segundo tipo de hospital e idade dos pacientes. Município de São Paulo, período de 1986-2004. A) Hospital Especializado; B) Hospital Universitário; C) Hospital assistencial; D) Município de São Paulo. (Continuação)





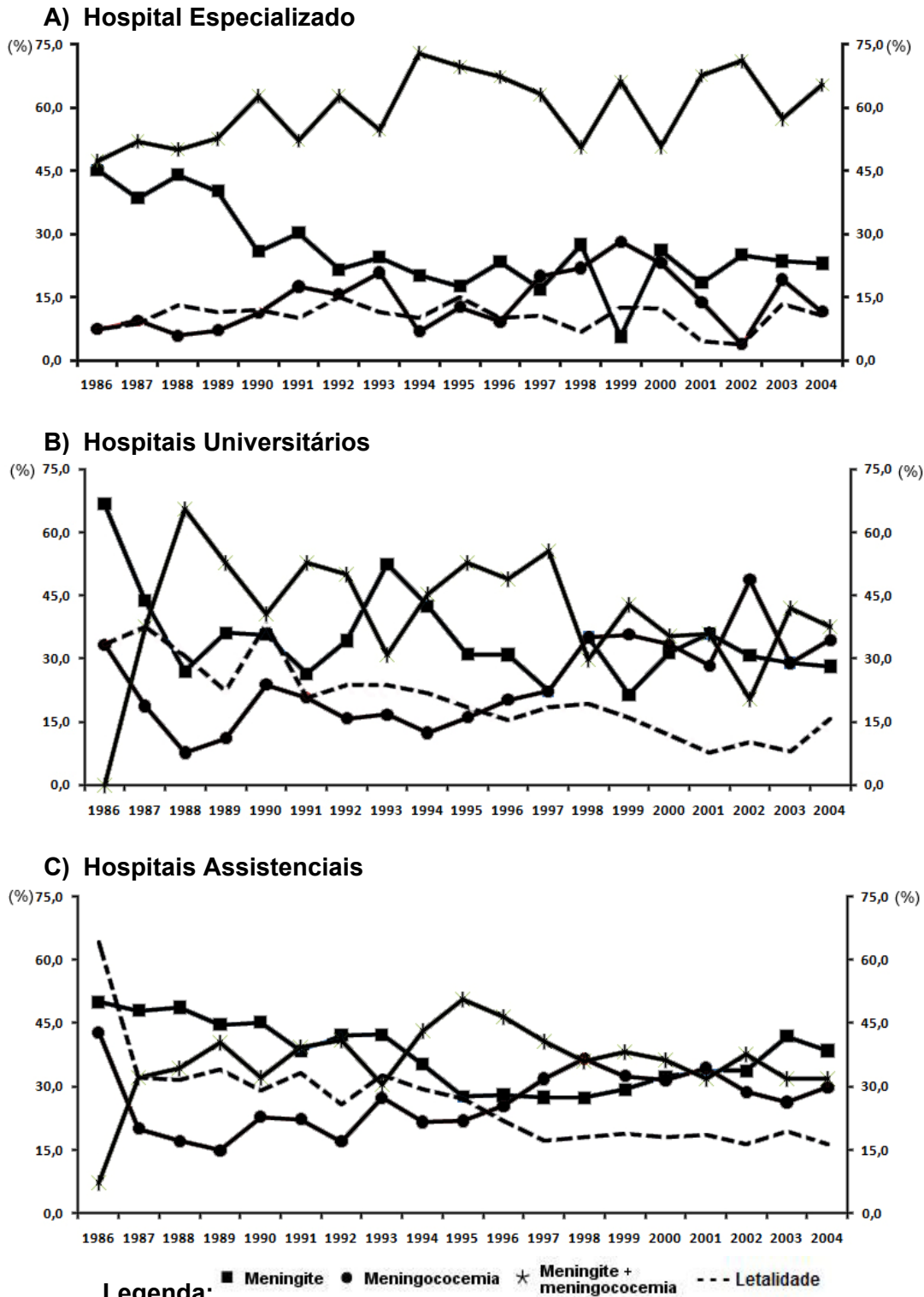
divisão foi feita a fim de analisar o impacto da descentralização do atendimento dos casos de DM, conforme apresentada na Figura 7A

Durante o período de 1986 a 2004, o Hospital Especializado apresentou uma distribuição média das formas clínicas de DM de 28%, 12% e 59%, respectivamente, nos casos de meningite, meningococemia e meningite com meningococemia. Seguindo a mesma ordem das formas clínicas de DM, no ano de 1986 os casos se distribuíam em 45%, 7% e 47%; no ano de 1999, a distribuição atingiu proporções de 7%, 28% e 66%; enquanto que, no final do período (2004) terminou com 23%, 11% e 65% dos casos (Figura 9 e Tabela AP2). Por outro lado, a letalidade média do Hospital Especializado foi de 11% no período estudado, mantendo-se nos dois períodos, também nas diferentes formas clínicas, sendo de 4%, 35% e de 10%, respectivamente, nas meningites, meningococemia e meningites com meningococemia (Tabelas 13, 14 e 15).

Nos Hospitais Universitários, a distribuição média para o período foi de 33%, 24% e 43%, respectivamente, para meningite, meningococemia, meningite com meningococemia. Essa distribuição não foi constante ao longo do período, apresentando em 1986, 67% de casos de meningite e 33% de meningococemia. No pico da epidemia, apresentaram quadros de meningite, meningococemia e meningite com meningococemia, respectivamente, 18%, 13% e 69% dos casos. Em 2004, os Hospitais Universitários apresentaram 28% de meningite, 34% de meningococemia e 37% de meningite com meningococemia (Figura 9 e Tabela AP2). A letalidade média dos Hospitais Universitários para o período de estudo foi de 19%, sendo que 1986 a 1994 foi de 26%, declinando para 15% no segundo período. A redução da letalidade foi observada em todas as formas de clínicas da DM se comparados os dois períodos (Tabelas 13, 14 e 15).

Os Hospitais Assistenciais apresentam 34%, 27% e 39%, respectivamente, de casos de meningite, meningococemia e meningite com meningococemia. Em 1986, os casos de meningite, meningococemia e meningite com meningococemia se apresentaram distribuídas

**Figura 9** - Distribuição\* das formas clínicas da doença meningocócica invasiva segundo tipo de hospital de atendimento e por ano de ocorrência. Município de São Paulo, 1986-2004. A) Hospital Especializado; B) Hospital Universitário; C) Hospital assistencial.



\* Dados – Tabela AP2

**Tabela 13** – Distribuição e letalidade dos casos de doença meningocócica segundo assistência de cada tipo de hospital, critério de confirmação do caso e forma clínica da DM. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

Critério Diagnóstico	Meningite				Meningococemia				Meningite+Meningococemia				Total (N=10.087)			
	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)
<b>Município SP</b>																
Cultura	1549	48,5	63	4,1	355	15,8	104	29,3	1565	33,7	170	10,9	3470	34,4	337	9,7
Imunodiagnóstico	542	17,0	28	5,2	123	5,5	45	36,6	653	14,1	106	16,2	1319	13,1	179	13,6
Clínico	72	2,3	14	19,4	1664	74,2	858	51,6	1567	33,7	271	17,3	3304	32,8	1144	34,6
Bacterioscopia	1034	32,3	117	11,3	100	4,5	25	25,0	860	18,5	67	7,8	1994	19,8	209	10,5
<b>Total</b>	<b>3197</b>	<b>100,0</b>	<b>222</b>	<b>6,9</b>	<b>2242</b>	<b>100,0</b>	<b>1032</b>	<b>46,0</b>	<b>4645</b>	<b>100,0</b>	<b>614</b>	<b>13,2</b>	<b>10087</b>	<b>100,0</b>	<b>1869</b>	<b>18,5</b>
<b>H.Especializado</b>																
Cultura	406	41,2	10	2,5	87	19,9	21	24,1	597	28,9	47	7,9	1090	31,2	78	7,2
Imunodiagnóstico	177	18,0	5	2,8	58	13,3	25	43,1	395	19,1	64	16,2	631	18,1	94	14,9
Clínico	9	0,9	0	0,0	254	58,1	106	41,7	558	27,0	67	12,0	821	23,5	173	21,1
Bacterioscopia	393	39,9	26	6,6	38	8,7	3	7,9	517	25,0	22	4,3	948	27,2	51	5,4
<b>Total</b>	<b>985</b>	<b>100,0</b>	<b>41</b>	<b>4,2</b>	<b>437</b>	<b>100,0</b>	<b>155</b>	<b>35,5</b>	<b>2067</b>	<b>100,0</b>	<b>200</b>	<b>9,7</b>	<b>3490</b>	<b>100,0</b>	<b>396</b>	<b>11,3</b>
<b>H.Universitário</b>																
Cultura	188	64,8	9	4,8	63	30,0	16	25,4	187	48,8	24	12,8	438	49,6	49	11,2
Imunodiagnóstico	20	6,9	1	5,0	6	2,9	0	0,0	17	4,4	0	0,0	43	4,9	1	2,3
Clínico	7	2,4	3	42,9	130	61,9	64	49,2	135	35,2	22	16,3	272	30,8	89	32,7
Bacterioscopia	75	25,9	14	18,7	11	5,2	6	54,5	44	11,5	8	18,2	130	14,7	28	21,5
<b>Total</b>	<b>290</b>	<b>100,0</b>	<b>27</b>	<b>9,3</b>	<b>210</b>	<b>100,0</b>	<b>86</b>	<b>41,0</b>	<b>383</b>	<b>100,0</b>	<b>54</b>	<b>14,1</b>	<b>883</b>	<b>100,0</b>	<b>167</b>	<b>18,9</b>
<b>H.Assistencial</b>																
Cultura	914	50,1	42	4,6	188	12,7	60	31,9	747	35,5	91	12,2	1850	34,2	193	10,4
Imunodiagnóstico	335	18,4	21	6,3	56	3,8	20	35,7	223	10,6	39	17,5	614	11,4	80	13,0
Clínico	49	2,7	9	18,4	1185	80,1	635	53,6	850	40,4	174	20,5	2085	38,5	819	39,3
Bacterioscopia	526	28,8	75	14,3	51	3,4	16	31,4	283	13,5	34	12,0	860	15,9	125	14,5
<b>Total</b>	<b>1824</b>	<b>100,0</b>	<b>147</b>	<b>8,1</b>	<b>1480</b>	<b>100,0</b>	<b>731</b>	<b>49,4</b>	<b>2103</b>	<b>100,0</b>	<b>338</b>	<b>16,1</b>	<b>5409</b>	<b>100,0</b>	<b>1217</b>	<b>22,5</b>

**Tabela 14** - Distribuição e letalidade dos casos de doença meningocócica segundo assistência de cada tipo de hospital, critério de confirmação do caso e forma clínica da DM. Município de São Paulo, período de 1986-1994.

Critério Diagnóstico	Meningite				Meningococemia				Meningite+Meningococemia				Total (N= 4334)			
	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)
<b>Município SP</b>																
Cultura	738	48,4	34	4,6	85	12,8	23	27,1	739	34,5	91	12,3	1563	36,1	148	9,5
Imunodiagnóstico	187	12,3	11	5,9	30	4,5	16	53,3	264	12,3	51	19,3	481	11,1	78	16,2
Clínico	25	1,6	8	32,0	511	76,7	341	66,7	679	31,7	142	20,9	1216	28,0	492	40,5
Bacterioscopia	576	37,7	72	12,5	40	6,0	11	27,5	458	21,4	41	9,0	1074	24,8	124	11,5
<b>Total</b>	<b>1526</b>	<b>100,0</b>	<b>125</b>	<b>8,2</b>	<b>666</b>	<b>100,0</b>	<b>391</b>	<b>58,7</b>	<b>2140</b>	<b>100,0</b>	<b>325</b>	<b>15,2</b>	<b>4334</b>	<b>100,0</b>	<b>842</b>	<b>19,4</b>
<b>H.Especializado</b>																
Cultura	356	45,4	8	2,2	57	19,9	14	24,6	443	31,0	36	8,1	856	34,2	58	6,8
Imunodiagnóstico	112	14,3	5	4,5	25	8,7	12	48,0	224	15,7	45	20,1	361	14,4	62	17,2
Clínico	7	0,9	0	0,0	182	63,6	74	40,7	401	28,0	53	13,2	590	23,6	127	21,5
Bacterioscopia	310	39,5	21	6,8	22	7,7	1	4,5	362	25,3	18	5,0	694	27,7	40	5,8
<b>Total</b>	<b>785</b>	<b>100,0</b>	<b>34</b>	<b>4,3</b>	<b>286</b>	<b>100,0</b>	<b>101</b>	<b>35,3</b>	<b>1430</b>	<b>100,0</b>	<b>152</b>	<b>10,6</b>	<b>2501</b>	<b>100,0</b>	<b>287</b>	<b>11,5</b>
<b>H.Universitário</b>																
Cultura	83	65,9	6	7,2	7	13,0	1	14,3	67	44,1	10	14,9	157	47,3	17	10,8
Imunodiagnóstico	5	4,0	1	20,0	0	0,0	0	0,0	4	2,6	0	0,0	9	2,7	1	11,1
Clínico	5	4,0	3	60,0	41	75,9	33	80,5	60	39,5	14	23,3	106	31,9	50	47,2
Bacterioscopia	33	26,2	9	27,3	6	11,1	3	50,0	21	13,8	6	28,6	60	18,1	18	30,0
<b>Total</b>	<b>126</b>	<b>100,0</b>	<b>19</b>	<b>15,1</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>	<b>37</b>	<b>68,5</b>	<b>152</b>	<b>100,0</b>	<b>30</b>	<b>19,7</b>	<b>332</b>	<b>100,0</b>	<b>86</b>	<b>25,9</b>
<b>H.Assistencial</b>																
Cultura	294	49,2	20	6,8	19	6,2	7	36,8	224	41,2	42	18,8	538	37,1	69	12,8
Imunodiagnóstico	70	11,7	5	7,1	5	1,6	4	80,0	35	6,4	6	17,1	110	7,6	15	13,6
Clínico	10	1,7	4	40,0	272	88,3	220	80,9	211	38,8	72	34,1	494	34,0	296	59,9
Bacterioscopia	223	37,4	41	18,4	12	3,9	7	58,3	74	13,6	17	23,0	309	21,3	65	21,0
<b>Total</b>	<b>597</b>	<b>100,0</b>	<b>70</b>	<b>11,7</b>	<b>308</b>	<b>100,0</b>	<b>238</b>	<b>77,3</b>	<b>544</b>	<b>100,0</b>	<b>137</b>	<b>25,2</b>	<b>1451</b>	<b>100,0</b>	<b>445</b>	<b>30,7</b>

**Tabela 15** - Distribuição e letalidade dos casos de doença meningocócica segundo assistência de cada tipo de hospital, critério de confirmação do caso e forma clínica da DM. Município de São Paulo, período de 1995-2004.

Critério Diagnóstico	Meningite				Meningococemia				Meningite+Meningococemia				Total (N=5753)			
	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)	Casos	(%)	Óbitos	Let(%)
<b>Município SP</b>																
Cultura	811	48,5	29	3,6	270	17,1	81	30,0	826	33,0	79	9,6	1907	33,1	189	9,9
Imunodiagnóstico	355	21,2	17	4,8	93	5,9	29	31,2	389	15,5	55	14,1	838	14,6	101	12,1
Clínico	47	2,8	6	12,8	1153	73,2	517	44,8	888	35,4	129	14,5	2088	36,3	652	31,2
Bacterioscopia	458	27,4	45	9,8	60	3,8	14	23,3	402	16,0	26	6,5	920	16,0	85	9,2
<b>Total</b>	<b>1671</b>	<b>100,0</b>	<b>97</b>	<b>5,8</b>	<b>1576</b>	<b>100,0</b>	<b>641</b>	<b>40,7</b>	<b>2505</b>	<b>100,0</b>	<b>289</b>	<b>11,5</b>	<b>5753</b>	<b>100,0</b>	<b>1027</b>	<b>17,9</b>
<b>H.Especializado</b>																
Cultura	50	25,0	2	4,0	30	19,9	7	23,3	154	24,2	11	7,1	234	23,7	20	8,5
Imunodiagnóstico	65	32,5	0	0,0	33	21,9	13	39,4	171	26,8	19	11,1	270	27,3	32	11,9
Clínico	2	1,0	0	0,0	72	47,7	32	44,4	157	24,6	14	8,9	231	23,4	46	19,9
Bacterioscopia	83	41,5	5	6,0	16	10,6	2	12,5	155	24,3	4	2,6	254	25,7	11	4,3
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>3,5</b>	<b>151</b>	<b>100,0</b>	<b>54</b>	<b>35,8</b>	<b>637</b>	<b>100,0</b>	<b>48</b>	<b>7,5</b>	<b>989</b>	<b>100,0</b>	<b>109</b>	<b>11,0</b>
<b>H.Universitário</b>																
Cultura	105	64,0	3	2,9	56	35,9	15	26,8	120	51,9	14	11,7	281	51,0	32	11,4
Imunodiagnóstico	15	9,1	0	0,0	6	3,8	0	0,0	13	5,6	0	0,0	34	6,2	0	0,0
Clínico	2	1,2	0	0,0	89	57,1	31	34,8	75	32,5	8	10,7	166	30,1	39	23,5
Bacterioscopia	42	25,6	5	11,9	5	3,2	3	60,0	23	10,0	2	8,7	70	12,7	10	14,3
<b>Total</b>	<b>164</b>	<b>100,0</b>	<b>8</b>	<b>4,9</b>	<b>156</b>	<b>100,0</b>	<b>49</b>	<b>31,4</b>	<b>231</b>	<b>100,0</b>	<b>24</b>	<b>10,4</b>	<b>551</b>	<b>100,0</b>	<b>81</b>	<b>14,7</b>
<b>H.Assistencial</b>																
Cultura	620	50,5	22	3,5	169	14,4	53	31,4	523	33,5	49	9,4	1312	33,1	124	9,5
Imunodiagnóstico	265	21,6	16	6,0	51	4,4	16	31,4	188	12,1	33	17,6	504	12,7	65	12,9
Clínico	39	3,2	5	12,8	913	77,9	415	45,5	639	41,0	102	16,0	1591	40,2	522	32,8
Bacterioscopia	303	24,7	34	11,2	39	3,3	9	23,1	209	13,4	17	8,1	551	13,9	60	10,9
<b>Total</b>	<b>1227</b>	<b>100,0</b>	<b>77</b>	<b>6,3</b>	<b>1172</b>	<b>100,0</b>	<b>493</b>	<b>42,1</b>	<b>1559</b>	<b>100,0</b>	<b>201</b>	<b>12,9</b>	<b>3958</b>	<b>100,0</b>	<b>771</b>	<b>19,5</b>

**respectivamente em 50%, 43% e 7%. Esta distribuição passou para 28%, 22% e 50% no ano de pico da epidemia, em 1995; em 2004, para as mesmas formas clínicas, a distribuição foi de 38%, 30% e 32% (Figura 9 e Tabela AP2).**

De 1986 a 2004, a letalidade média dos Hospitais Assistenciais foi de 22%, declinando de 31% no primeiro período (1986-1994) para 19% no segundo (1995-2004) (Tabelas 13, 14 e 15). Nos casos de meningite, a letalidade era de 12% no primeiro período, passando a ser 6% no segundo; e nos casos de meningococemia que no primeiro período se apresentava com 77% de letalidade, passou a ser 42% no segundo período (Tabelas 14 e 15). A principal diminuição da letalidade ocorreu nos casos confirmados pelo critério clínico, que no primeiro período era de 60%, diminuiu para 33% no segundo (Tabela 14 e 15).

No município de São Paulo, de 1986 a 2004, 34% os casos de DM foram confirmados pela cultura e 33% dos casos pelo critério clínico (Tabela 13). Analisando essa mesma questão para o período de 1986 a 1994, observamos que 36% dos casos foram confirmados por cultura e 28% pelo critério clínico (Tabela 14). Por sua vez, de 1995 a 2004, 36% foram confirmados pelo critério clínico e 33% pela cultura (Tabela 15). Os critérios de diagnóstico dos casos de DM variaram segundo a forma clínica e o tipo de hospital. Nos casos de meningite, o critério de confirmação mais utilizado foi cultura, tanto no primeiro período, quanto no segundo, confirmando 48% dos casos (Tabelas 14 e 15).

Os casos de meningococemia no município de São Paulo, em 74% foram confirmados pelo critério clínico, variando de 77% no primeiro período para 73% no segundo período (Tabelas 13, 14 e 15).

A letalidade média do município de SP se situa em 18%, e de suas formas clínicas: meningite, meningococemia e meningite com meningococemia com 7%, 46% e 13%, respectivamente (Tabela 13). No primeiro período (1986-1994) a letalidade para meningite, meningococemia e meningite com meningococemia foi, respectivamente, 8%, 59% e 15%, e no segundo período caiu para 6%, 41% e 11% (Tabelas 14 e 15).

De 1986 a 2004, o Hospital Especializado confirmou 31% dos casos de DM pela cultura (Tabela 13). De 1986 a 1994, a cultura foi o principal método de confirmação de DM com 34% dos casos, e no período seguinte (1995-2004), a maior proporção dos casos (27%) passou a ser confirmada pelos imunodiagnósticos (Tabelas 14 e 15 e Figura 10). Nesse mesmo tipo de hospital, 45% dos casos de meningite foram confirmados pela cultura com pequena variação entre o primeiro e segundo períodos (Tabelas 14 e 15 e Figura 10). Nos casos de meningococemia, em ambos os períodos o critério mais utilizado foi o clínico, em torno de 58% dos casos (Tabelas 14 e 15).

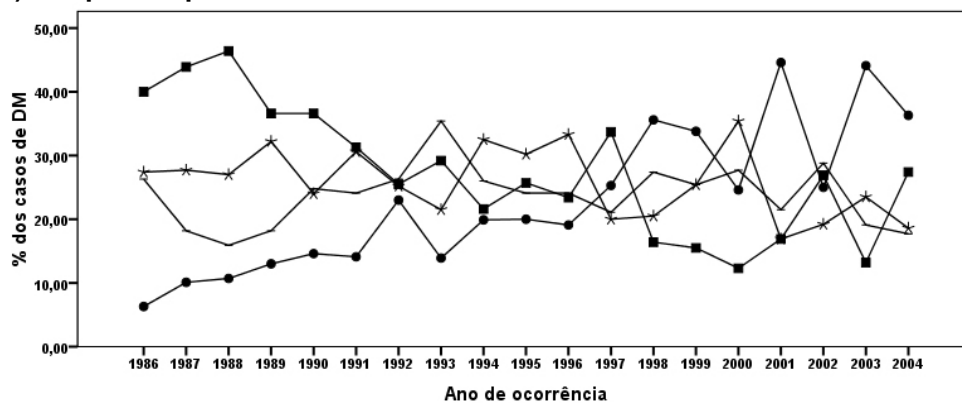
Nos Hospitais Universitários, 50% dos casos foram confirmados por cultura em ambos os períodos (Tabela 13, 14 e 15 e Figura 10). Entre os casos de meningococemia, verificamos um aumento da cultura como critério de confirmação de 14% dos casos no primeiro período para 27% no segundo (Tabelas 14 e 15).

Os Hospitais Assistenciais, no período de estudo, confirmaram 38% dos casos pelo critério clínico (Tabela 13). Porém, no período de 1986 a 1994, predominou a confirmação pela cultura (37%), enquanto que, no segundo período, 40% dos casos foram confirmados pelo critério clínico (Tabela 14 e 15 e Figura 10). Quando a forma clínica era a meningite, 50% dos casos foram confirmados por cultura em ambos os períodos. Nos casos de meningococemia, cerca de 80% foram confirmados pelo quadro clínico nos dois períodos (Tabela 13, 14 e 15).

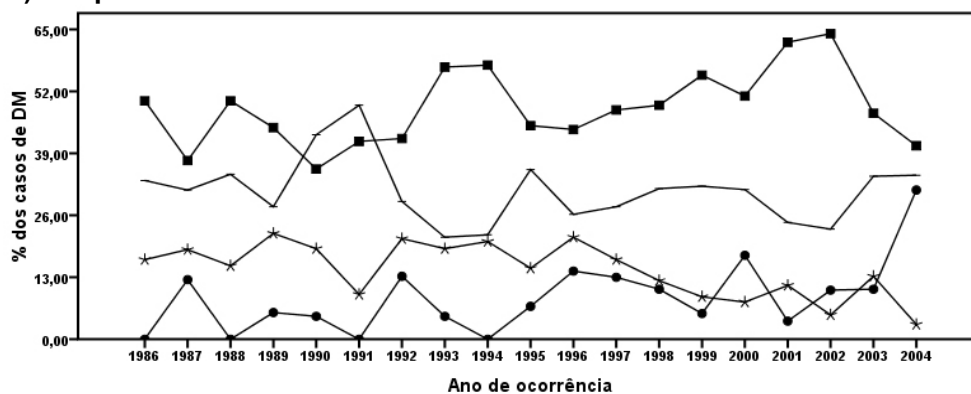
Para analisar a elevada letalidade verificada nos Hospitais Assistenciais, verificamos a distribuição, ano a ano, dos casos de DM atendidos pelos Hospitais Assistenciais e pronto-socorro e suas letalidades (Figura 11 e Tabela 16). Esses dados apontam num primeiro momento, havia um número muito pequeno de atendimento de DM pelos Hospitais Assistenciais e pronto-socorro (PS), ocasionando elevadas taxas de letalidade com 69% pelos Hospitais Assistenciais e 35% pelos pronto-socorros (Tabela 16). À medida que se estabilizou o número de Hospitais Assistenciais e aumentou o número médio de casos atendidos por unidades

**Figura 10** - Distribuição dos casos de DM segundo critério de diagnóstico e tipo de hospital ao longo do período de 1986-2004. Município de São Paulo, 1986-2004. A) Especializado; B) Universitário; C) Assistencial.

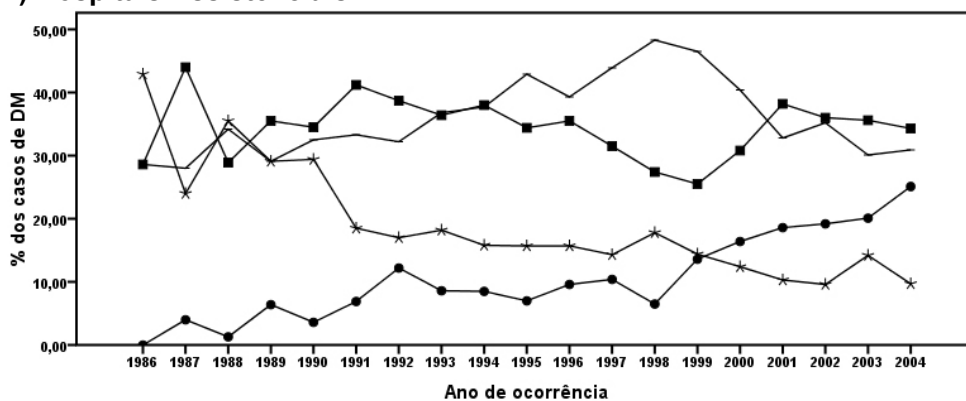
**A) Hospital Especializado**



**B) Hospitais Universitários**



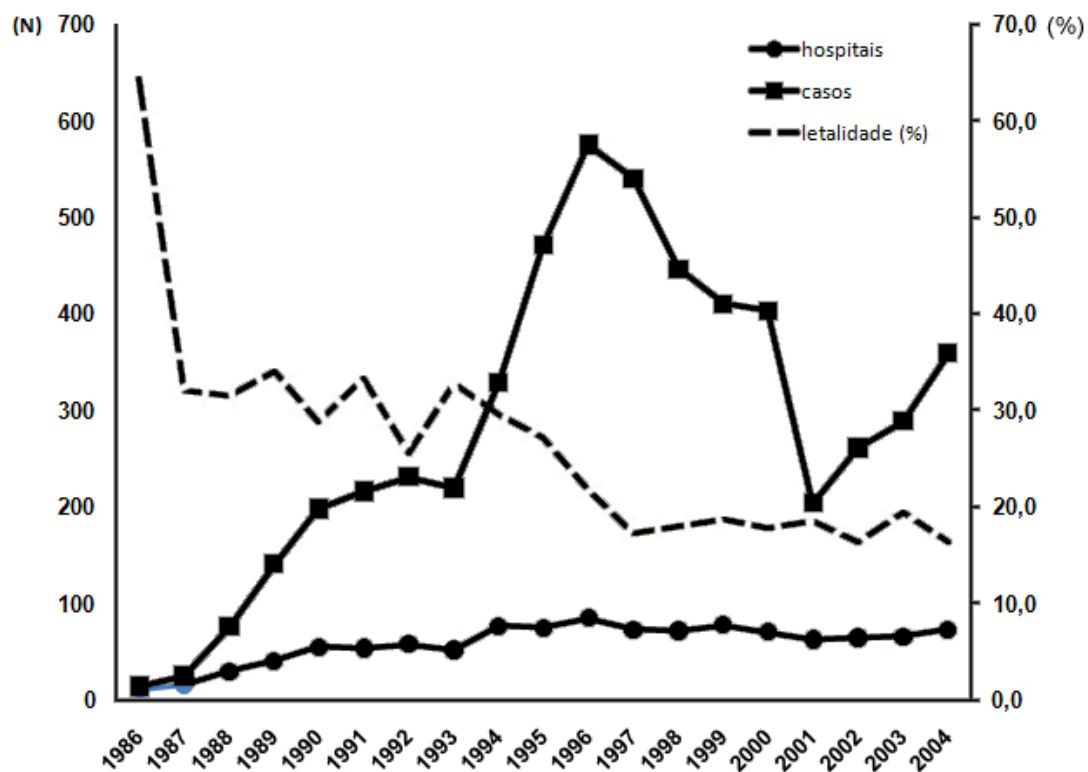
**C) Hospitais Assistenciais**



**Legenda:** ■ Cultura ● Imunodiagnóstico ★ Bacterioscopia - Clínico



**Figura 11** – Distribuição\* do número dos casos e de Hospitais Assistenciais e letalidade\*\* dos casos de doença meningocócica por ano. Município de São Paulo, período de 1986-2004.



\* distribuição dos casos de DM e Hospital – dados absolutos

\*\* letalidades dos casos de DM pelos Hospitais Assistenciais em %

**Tabela 16** - Distribuição ano a ano do número dos casos de doença meningocócica, suas médias e letalidade segundo hospital assistencial e pronto-socorro. Município de São Paulo, período de 1986-2004.

Ano	Atendimento (N)		Casos (N)		Óbitos (N)		Casos/Atendimento**		Letalidade (%)	
	Hosp.*	PS*	Hosp.*	PS*	Hosp.*	PS*	Hosp.*	PS*	Hosp.*	PS*
1986	11	1	13	1	9	0	1	1	69,2	0,0
1987	16	1	20	5	7	1	1	5	35,0	20,0
1988	30	2	63	13	22	2	2	7	34,9	15,4
1989	41	2	134	7	46	2	3	4	34,3	28,6
1990	55	3	178	20	54	3	3	7	30,3	15,0
1991	54	9	211	15	62	10	4	2	29,4	66,7
1992	58	9	211	20	53	6	4	2	25,1	30,0
1993	52	10	207	13	67	5	4	1	32,4	38,5
1994	77	10	309	20	89	8	4	2	28,8	40,0
1995	75	9	451	20	117	11	6	2	25,9	55,0
1996	85	12	548	27	114	11	6	2	20,8	40,7
1997	73	8	527	13	90	3	7	2	17,1	23,1
1998	72	8	430	16	76	4	6	2	17,7	25,0
1999	78	6	396	14	73	4	5	2	18,4	28,6
2000	71	10	383	20	65	7	5	2	17,0	35,0
2001	63	6	195	9	36	2	3	2	18,5	22,2
2002	65	7	249	12	41	2	4	2	16,5	16,7
2003	66	5	280	9	52	4	4	2	18,6	44,4
2004	73	6	351	8	57	2	5	1	16,2	25,0

\* Hosp.= Hospital Assistencial; PS=Pronto-Socorro

\*\*média de casos por tipo de atendimento (hospital/pronto-socorro)

hospitalares, verificamos uma clara tendência de diminuição da letalidade (Figura 11 e Tabela 16). Já o número médio de casos de DM atendidos pelos pronto-socorros nos primeiros anos era alta, em torno de quatro casos por PS, e diminuiu ao longo do período e se estabilizou em seguida. No entanto, a letalidade apontada pelos PS aumentou ao longo do período estudado, sendo maior do que a letalidade média anual dos Hospitais Assistenciais (Tabela 16).

O Hospital Especializado o tempo médio entre a o início dos sintomas até a internação foi de 1,5 dias; nos Hospitais Assistenciais e Universitários com o tempo médio de um dia. Nos casos de meningococemia, para todos os tipos de hospitais o tempo médio entre o início dos sintomas até a internação foi de um dia. Nos casos de meningite somente, o Hospital Especializado apresentou um tempo médio de sintomas de 1,7 dias, enquanto que os Hospitais Assistenciais e Universitários apresentaram um tempo médio de 1,3 dias (Figura 4).

No Hospital Especializado o tempo médio de internação foi de 10 dias, enquanto que, nos Hospitais Assistenciais e Universitários foi de oito dias. Nos três tipos de hospitais, o tempo médio de internação foi de 10 dias para os casos que evoluíram para cura e de um dia para os que evoluíram para óbito (Tabela 2).

Para os casos cuja forma clínica foi meningite o Hospital Especializado teve tempo médio de internação de 11 dias, enquanto que os Hospitais Assistenciais e Universitários tiveram uma média de dez dias. O tempo médio de internação dos casos de meningite que evoluíram para cura em todos os tipos de hospital foi de 11 dias, enquanto que, o tempo médio dos casos que evoluíram para óbito foi de cinco dias nos Hospitais Universitários e no Especializado, e quatro dias nos Assistenciais (Tabela 2).

Nos casos cuja forma clínica foi a meningococemia, o Hospital Especializado, Universitários e Assistenciais apresentaram um tempo médio de internação de sete, seis e quatro dias de internação, respectivamente. O tempo médio de internação para os casos de meningococemia que tiveram evolução para cura foi de 11, 10 e nove dias respectivamente para o

Hospital Especializado, Universitários e Assistenciais. Por sua vez, os casos que evoluíram para óbito tiveram um tempo médio de um dia de internação (Tabela 2).

Os casos de DM com forma clínica de meningite com meningococemia tiveram tempo médio de internação de 10, nove e oito dias nos Hospitais Especializado, Universitários e Assistenciais, respectivamente.

Para os casos de meningite com meningococemia que evoluíram para cura, o tempo médio de internação no Hospital Especializado foi de 11 dias, enquanto que nos Hospitais Universitários e Assistenciais foi de 10 dias. Por sua vez, o tempo médio de internação para os casos que evoluíram para óbito, foi de um dia no Hospital Especializado e nos Assistenciais, e de dois dias para os Hospitais Universitários (Tabela 2).

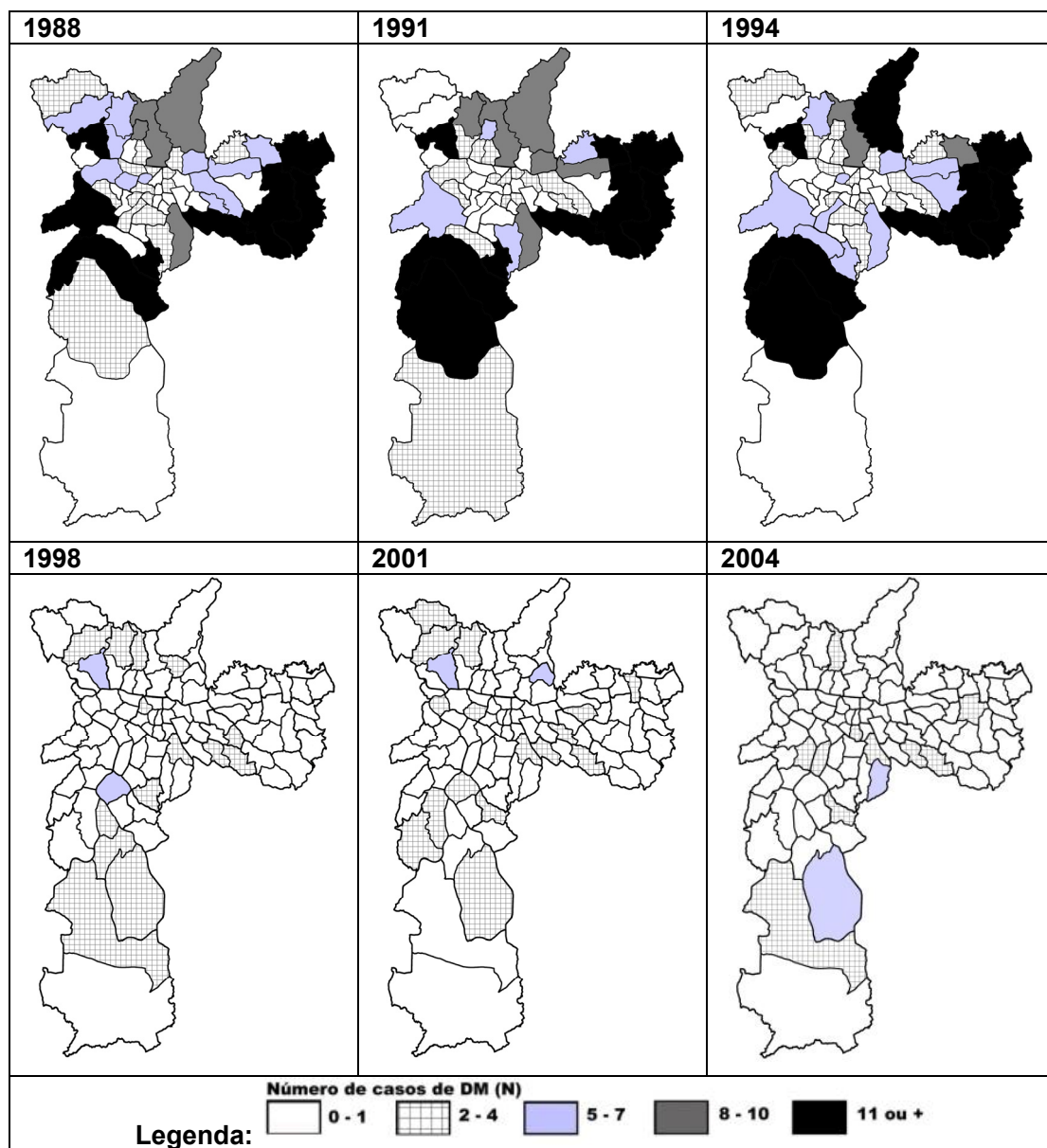
Os dados dos exames citológicos do LCR dos casos de DM apresentados pelo Hospital Especializado, Universitários e Assistenciais foram semelhantes entre si, porém, os exames apresentados pelo Hospital Especializado apresentaram um número médio de leucócitos de 2825 céls/mm<sup>3</sup>, enquanto que nos Hospitais Assistenciais e Universitários a média ficou respectivamente de 819 e 733 céls/mm<sup>3</sup> (Tabela 3).

Nas dosagens médias de glicose no LCR, os Hospitais Especializado, Assistenciais e Universitários apresentaram-se semelhantes, no entanto, o Hospital Especializado apresentou níveis médios de glicose maior nos casos de meningococemia, em torno de 77 mg/dl, enquanto que nos Hospitais Assistenciais e Universitários foi, respectivamente, de 59 e 47mg/dl. Nas dosagens médias de proteína e cloreto no LCR de pacientes com DM foi maior no Especializado que nos Universitários e Assistenciais (Tabela 4)

Segundo os distritos de residência dos pacientes de DM no município de São Paulo, a ocorrência dos casos de DM atendidos pelo hospital Especializado se manteve distribuídos de forma homogênea, abrangendo praticamente todo o município, mesmo após a descentralização do atendimento do médico-hospitalar. (Figura 12). O mesmo ocorre com os Hospitais Assistenciais que cobrem pacientes de todos os distritos do município, porém com um incremento do número de casos ao longo do

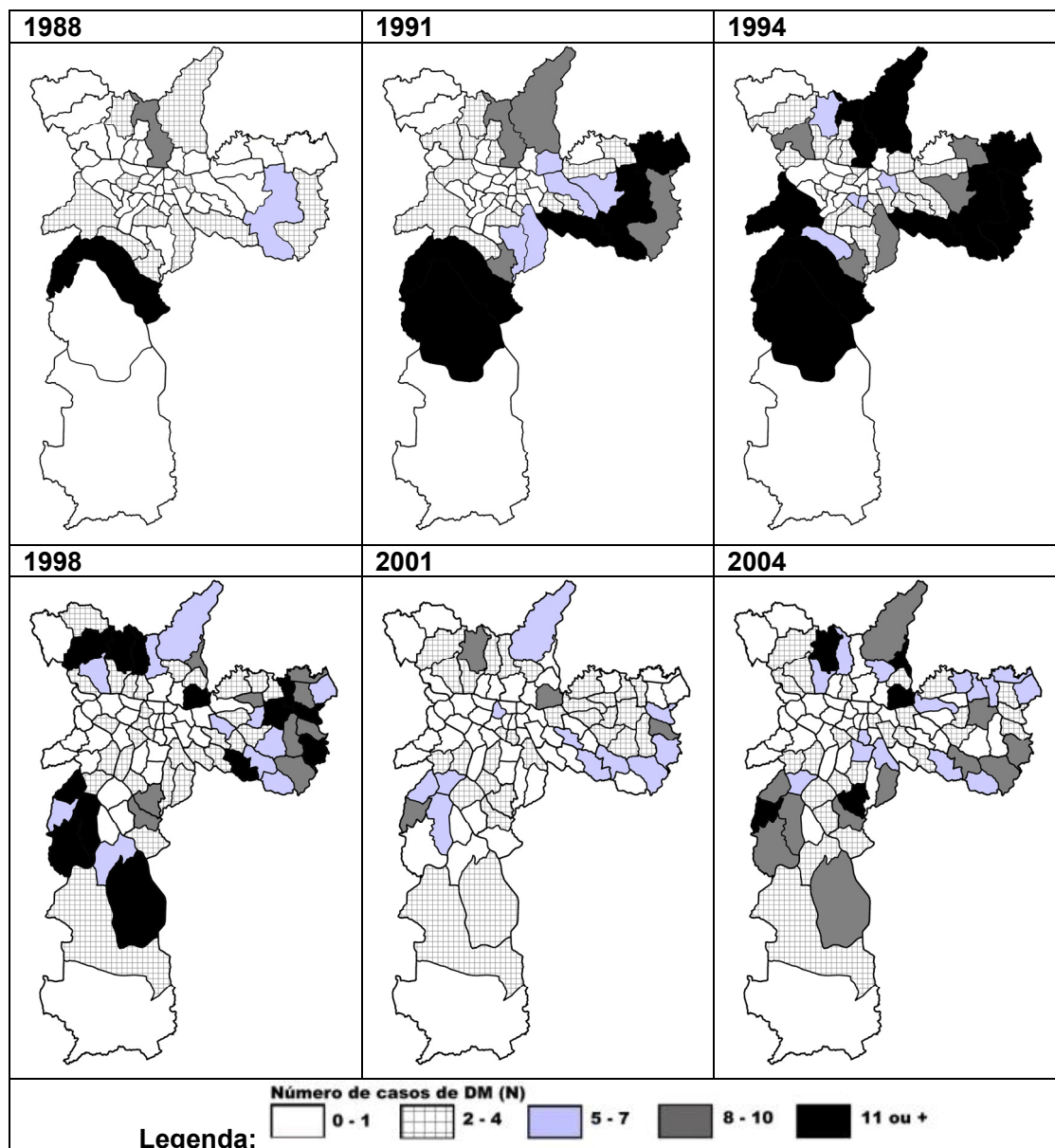
período de estudo (Figura 13). Por outro lado, os Hospitais Universitários atendem paciente de DM que residem, geralmente, próximos ao atendimento (Figura 14).

**Figura 12** - Distribuição dos casos de DM atendidos pelo Hospital Especializado, nos anos de 1988, 1991, 1994, 1998, 2001 e 2004. Município de São Paulo.



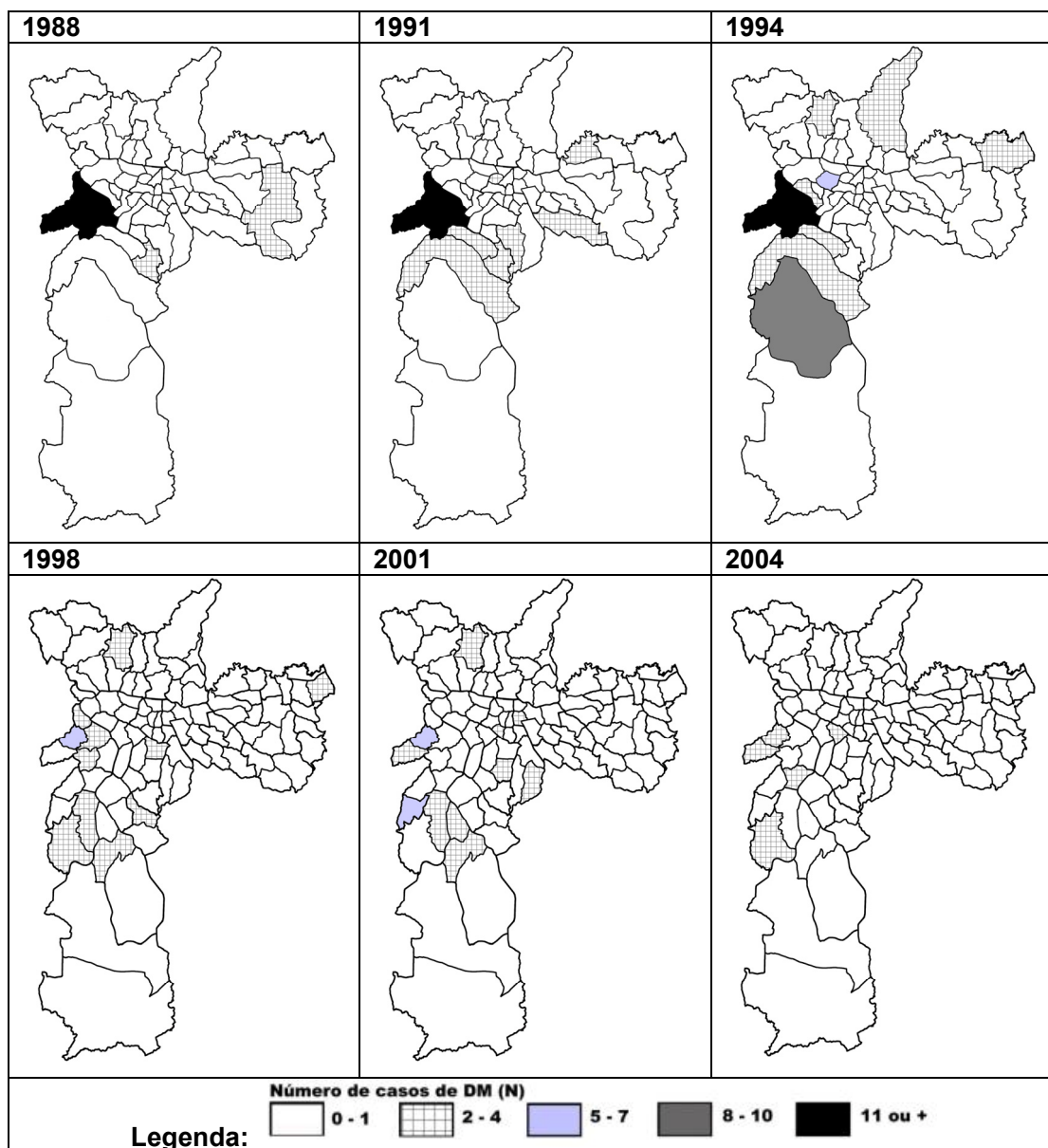
\* Mapa dos distritos do município de São Paulo: Figura AP2 e AP3

**Figura 13** - Distribuição dos casos de DM atendidos nos Hospitais Assistenciais, nos anos de 1988, 1991, 1994, 1998, 2001 e 2004. Município de São Paulo.



\* Mapa dos distritos do município de São Paulo: Figura AP2 e AP3

**Figura 14** - Distribuição do total de casos de DM atendidos nos hospitais universitários, nos anos de 1988, 1991, 1994, 1998, 2001 e 2004. Município de São Paulo.



\* Mapa dos distritos do município de São Paulo: Figura AP2 e AP3



## 5 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostraram taxas elevadas de morbimortalidade associadas à DM no município de São Paulo durante todo o período de estudo, apontando nitidamente sua importância em Saúde Pública.

Durante o período de estudo (1986-2004) foi observado o predomínio de dois sorogrupos B e C. O sorogrupo B se apresentou em uma onda endêmica de 14 anos, com as características descritas na literatura, ou seja, apresentando incidência não muito alta e estendendo-se por longo período (JÓDAR et al, 2005). O sorogrupo C apresentou em três epidemias com duração menor, a semelhança do que foi visto na América do Norte e Europa onde o sorogrupo C é endêmico, causando diversos surtos (FINN et al, 2001; BROOKS et al, 2006).

A identificação de sorogrupos de *N. meningitidis* é uma informação relevante para o monitoramento da gravidade da DM, para identificar precocemente epidemias, além de subsidiar a elaboração de estratégias de intervenção (vacinação) (FRASCH et al, 1985; MCGUINNESS et al, 1990; FEAVERS et al, 1996; CAUGANT, 1998; KUISPERS et al, 2001).

As taxas de mortalidade foram elevadas, muito acima da verificadas na maioria dos países industrializados, refletindo não somente a alta incidência, mas também uma letalidade acima da descrita na literatura (ROSENSTEIN et al, 1999; BARQUET et al, 2000; SMITH et al, 2006; GRYNIEWICZ et al, 2007).

Geralmente, taxas de letalidade elevadas, como a observada no município de São Paulo no período estudado, são encontradas em surtos de DM, como foi apontado em estudo publicado recentemente nos Estados Unidos (BROOKS et al, 2006). A letalidade encontrada no hospital de referência de São Paulo foi consistente com a literatura, tanto com pesquisas realizadas com dados de vigilância (GRYNIEWICZ et al, 2007;

ROSENSTEIN et al, 1999) como em estudos utilizando outras bases de dados (BARQUET et al, 1999; SMITH et al, 2006).

Essas taxas elevadas de letalidade podem ser decorrentes de vieses de informação de casos mais graves ou de problemas relacionados à assistência médica. Essa hipótese é tem plausibilidade pelo fato de ter havido uma rápida descentralização dos serviços hospitalares, muitos deles recém inaugurados não dispondo, possivelmente, de serviços de epidemiologia que centralizassem as atividades de notificação de doenças. Outra explicação seria o fato da DM necessitar, freqüentemente na fase aguda, de atendimento intensivo de equipes com treinamento específico para esse tipo de assistência, o que em unidades recém instaladas nem sempre é disponível. Essa questão já foi assinalada em outra pesquisa sobre o assunto realizada em nosso meio (DONALISIO et al, 2000). A queda expressiva da letalidade nos hospitais não especializados, no último período de estudo, sustenta ambas as hipóteses.

Outra questão que nos chama a atenção é a descentralização do atendimento e suas repercussões para a vigilância da DM, em virtude da ampliação do número de fontes de informação, dificultando a padronização da definição de caso, assim como das técnicas de laboratório utilizadas para a confirmação dos mesmos.

### **Características da população estudada**

O perfil da DM na população do município de São Paulo apresentou predomínio do sexo masculino e uma idade média abaixo da descrita na literatura (BARQUET et al, 1999; DUARTE et al, 2005; GRYNIEWICZ et al, 2007). Os menores de dois anos de idade foram os apresentaram maior risco com altas taxas de incidência, dado consistente com o achado por outros autores (BARQUET et al, 1999, ROSENSTEIN et al, 1999; DONALISIO et al, 2000; GRYNIEWICZ et al, 2007). O elevado risco de DM entre menores de dois anos é um dado relevante para estratégias de controle, pois as vacinas disponíveis não são eficazes nessa faixa etária

(ROSENSTEIN et al, 1998; LESINSKI e WESTERINK, 2001; DANZIG, 2004; HARRISON, 2006).

A comparação entre o período do pico epidemia (1995-1996) com o período de pré-epidemia (1986-1987) tem como finalidade analisar o comportamento da DM nas diferentes faixas etárias, identificando assim os grupos de risco em situações epidemia de DM e suas possíveis implicações na avaliação da virulência da cepa circulante.

Analisando a taxa de incidência entre os períodos pré-epidêmicos (1986-1987) e de pico da epidemia (1995-1996), observou-se um desvio nas faixas etárias mais elevadas. Tal desvio de faixa etária é característico na transição entre os períodos endêmicos para epidêmicos, podendo refletir a susceptibilidade dos indivíduos para um novo clone virulento introduzido em uma população (PELTOLA et al, 1982; BROOKS et al, 2006).

As taxas de mortalidade em menores de quatro anos, particularmente entre os menores de um ano, foram as mais elevadas, concordando com a literatura (BARQUET et al, 1999; ROSENSTEIN et al, 1999; BROOKS et al, 2006).

A letalidade da DM segundo grupo etário mostrou-se maior nas faixas etárias extremas (menores de um ano e adultos com 40 anos ou mais), diminuindo nos grupos etários intermediários, também observados em outros estudos (DONALISIO et al, 2000; SMITH et al, 2006), e diferente em outros estudos que apresentaram maior letalidade de DM nas faixas mais altas (BARQUET et al, 1999; GOTTFREDSSON et al, 2006; GRYNIEWICZ et al, 2007).

### **Características da DM e sua gravidade**

Indivíduos com DM invasiva podem apresentar manifestações clínicas bem variadas, desde manifestações de média gravidade à doença fulminante com rápida evolução para morte. Neste estudo, a distribuição das diferentes formas clínicas da DM no município de São Paulo se mostrou

levemente superestimado nos casos mais graves, diferente nos encontrados na literatura (CARTWRIGHT e ALA'ALDEEN, 1997; APICELLA, 2005).

Nos casos menos graves (meningite) atingem em maior frequência os menores de um ano e em menores proporções os adultos com mais de 30 anos. Por outro lado, nos casos em que a forma clínica foi a meningite, a letalidade foi maior nos em adultos com mais de 40 anos de idade, o que sugere que em pacientes nessa faixa etária apresentem com maior frequência co-morbidades que aumentam o risco de complicações e óbito e/ou com maior frequência sejam diagnosticados de forma mais tardia com apresentando um pior prognóstico (SMITH et al, 2006).

Em geral, os casos de meningococemia atingem principalmente os menores de um ano, porém sua letalidade é alta em todas as faixas etárias, caracterizando os casos de meningococemia como um quadro clínico de rápida evolução, geralmente resultando em óbito. O tempo médio entre o início dos sintomas até internação foi de um dia, semelhante ao verificado na literatura (DUARTE et al. 2006; MEIRA e FOCCACIA, 2006), demonstrando que uma das características da doença é sua evolução rápida para o óbito, geralmente atingindo o quadro característico da doença em 24 horas.

A análise da frequência de seqüelas deixadas em pacientes que sobrevivem à DM é um indicador da gravidade da doença. Neste estudo, a frequência de seqüelas apresenta-se abaixo do esperado, decorrente, provavelmente, da falta de completude dos dados (TIKHOMIROV et al, 1997; ROSENSTEIN et al, 2001), ou possivelmente devido à alta letalidade apresentada no estudo.

Segundo os dados laboratoriais, os casos que apresentavam a forma clínica de meningite com ou sem meningococemia se caracterizam por apresentar predomínio de neutrófilos polimorfonucleares classificando-os como uma inflamação aguda bacteriana; a dosagem de glicose é abaixo do normal; e dosagem de proteínas é alta (CARTWRIGHT e ALA'ALDEEN, 1997; MEIRA e FOCCACIA, 2006). Já nos casos de meningococemia, os dados laboratoriais não apresentam aumento dos leucócitos (CARTWRIGHT e ALA'ALDEEN, 1997; DUARTE et al, 2006), mas a dosagens de glicose

geralmente está abaixo do normal e as proteínas no LCR podem estar um pouco elevadas. O fato de tais exames laboratoriais mostrarem pequenas alterações ou mesmo apresentarem-se normais é decorrente da rápida evolução dos casos de meningococemia, tempo inferior ao necessário para a instalação do quadro inflamatório das meninges.

### **Comportamento da DM segundo diferentes critérios de confirmação**

A definição de caso adotada neste estudo foi a da vigilância da DM, que se caracteriza por ser muito sensível, incluindo a confirmação mediante vários critérios, inclusive o clínico. Com isso, foi possível salientar as diferenças na descrição do comportamento da DM de acordo com os distintos critérios adotados (cultura, imunodiagnóstico, bacterioscopia e quadro clínico), se comparados a análise global dos dados. Além disso, foi possível focalizar as limitações, vantagens e desvantagens de cada um deles, especialmente ao confrontarmos os dados de letalidade e distribuição das diferentes formas clínicas, permitindo seu uso como indicador da consistência dos dados disponíveis pela vigilância. Além disso, pode ser um parâmetro para análise da qualidade da assistência médico-hospitalar de doenças infecciosas agudas graves.

Analisando os casos confirmados somente por cultura, observamos diferenças na distribuição das diferentes formas clínicas da doença, principalmente em relação aos casos de meningococemia, que se caracteriza por ser grave e de rápida evolução, raramente existem condições operacionais de coleta de amostra de líquido para isolamento da *Neisseria meningitidis*. Portanto, se adotarmos uma definição de caso mais específica, incluindo o isolamento do agente, teremos uma forte subestimação dos casos graves e, possivelmente, vieses na caracterização da doença segundo faixa etária, fato já assinalado por outros autores (DONALISIO et al. 2004).

A confirmação do caso mediante isolamento do agente também subestima os falso negativos em decorrência do uso prévio de antibióticos,

geralmente, confirmados somente por técnicas de imunodiagnóstico (DONALISIO et al, 2004).

O uso da bacterioscopia para confirmação de caso pode sofrer vieses decorrentes da elevada sensibilidade, mas baixa especificidade dessa técnica, que tem a vantagem de ser um método rápido, mas que requer experiência e habilidades do profissional em identificar corretamente o agente etiológico (MORELLO et al, 1985). Apesar dessas limitações, as características dos casos de DM confirmados somente pelo método de bacterioscopia apresentaram-se semelhantes ao perfil da totalidade de casos confirmados no município de São Paulo pela definição de caso adotada pela vigilância. No entanto, esse critério de confirmação subestima os casos graves de meningococemia.

Casos confirmados pelo quadro clínico são particularmente os casos mais graves da DM, de regra os de meningococemia, devido à característica peculiar da síndrome de Waterhouse-Friederichsen, também conhecido como *Purpura fulminans*. Conseqüentemente, a utilização exclusiva desse critério de confirmação para casos mais graves de DM afeta na descrição do perfil da DM, resultando em alta letalidade. A confirmação de casos de meningite pelo quadro clínico não foi analisada devido à falta de acurácia para confirmação de caso. Portanto, para os casos de meningite é dada preferência à utilização de outros métodos de diagnósticos (DONALISIO et al, 2004).

### **Fatores associados à gravidade**

Foram desenvolvidos dois modelos para a investigação de fatores associados à gravidade da DM, um para investigar fatores biológicos, sócio-econômicos e institucionais associados à gravidade da DM, cujos resultados podem subsidiar políticas públicas e intervenções de saúde pública; e o segundo, para investigar preditores de gravidade da DM que possam ser utilizados como subsídios de condutas clínicas.

De acordo com modelo de análise multivariada, ter dois anos ou menos e 40 anos ou mais de idades, mostrou-se associada ao óbito independentemente das demais variáveis, resultado semelhante ao obtido por vários autores (DONALISIO et al, 2000; DUARTE et al, 2005; BROOKS et al, 2006). Outra variável associada ao óbito foi o tipo de hospital de atendimento, apresentando maior risco ter sido atendido nos hospitais classificados, nesse estudo, como Assistenciais. Uma hipótese explicativa desse resultado seria o fato dessas unidades serem recém instaladas na época, com suas equipes ainda em formação e com pouca experiência com o manejo de doenças infecciosas agudas graves. Outra hipótese explicativa é o viés da notificação de casos graves que é fortalecido pela elevada proporção de formas graves da DM nesses hospitais, muito acima do esperado na literatura (CARTWRIGHT e ALA'ALDEEN, 1997; APICELLA, 2005).

Outro fato associado ao óbito por DM, independentemente dos demais é residir em distrito de baixo IDH, resultado consistente com a literatura (BARATA, 1988), pois se sabe que condições de moradia inadequadas, favorecem a transmissão da *Neisseria meningitidis*.

Por outro lado, a identificação do tempo de evolução entre o início dos sintomas até internação inferior a um dia, da presença de petéquias e de proporção neutrófilos inferior a 50% como preditores de óbito por DM são consistentes com a literatura (DUARTE et al, 2005; FLAEGSTAD et al, 1995) e úteis com subsídio para a elaboração de protocolos de atendimento a casos de DM.

### **Repercussão da descentralização do atendimento dos casos DM**

A implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) e a implementação da descentralização do atendimento médico-hospitalar dos casos de DM no município de São Paulo, teve por objetivo garantir o acesso gratuito e universal dos serviços de saúde a toda população. No entanto, em virtude das características da DM, especialmente sua gravidade e rápida evolução,

é importante a identificação de indicadores que permitam a avaliação do impacto dessa medida na qualidade do atendimento, especialmente, nos primeiros anos de implantação dessa política.

Os resultados apresentados nesse estudo mostram que o monitoramento da letalidade da DM e da distribuição proporcional das três formas clínicas da doença são indicadores simples, sensíveis e disponíveis nas bases de dados da vigilância. Portanto, tais dados são operacionalmente adequados para a identificação de possíveis problemas, sejam eles de interesse ao acompanhamento da qualidade dos serviços, seja para avaliar o impacto dessas medidas na validade das informações levantadas pela vigilância dessa doença.

O que interfere na qualidade da assistência, como já foi salientado, é a contínua avaliação das equipes da assistência hospitalar com a finalidade de aferir seu adestramento, especialmente, quando se trata de doenças graves. Além disso, é importante reavaliar e manter periodicamente essas equipes em bem treinadas, com a indicação de uma regionalização do atendimento devido à descentralização. Ainda que estejamos trabalhando com hipóteses, vale salientar a expressiva queda da letalidade à medida que verificamos o aumento do número médio de pacientes por hospital assistencial/ano.

Com referência à vigilância, essa descentralização traz potenciais impactos por diferentes fatores. Um deles decorre do fato de ter ampliado de forma expressiva o número de fontes de informação, que certamente irão diferir na sensibilidade, na completude e na oportunidade, (CDC, 2001). O outro impacto seria a consequência do aumento do número de fontes de informação aumentando as dificuldades de padronização de definição de caso. Tal consequência foi bem documentada pelos resultados apresentados neste estudo, no qual apresentou diferenças de critérios de confirmação de caso, com repercussões na própria descrição das características da doença, podendo induzir equívocos nas indicações de intervenção.



Um aspecto que chama muito a atenção é a ampla variação dos indicadores de gravidade apresentados pelos Hospitais Universitários e Assistenciais durante o período de estudo. Por outro lado, o desempenho do Hospital Especializado para esses mesmos indicadores não teve variações no período, certamente pela longa experiência nesse tipo de assistência manteve.

Portanto, o acompanhamento da utilização de cada critério diagnóstico para confirmação de casos de DM de acordo com o tipo de hospital é um importante indicador para a avaliação do desempenho da vigilância da DM. Esses parâmetros são verificados através da consistência dos dados de cada tipo de hospital, cujos resultados podem indicar a necessidade de revisão das condições de coleta das amostras biológicas desde o momento da coleta até seu processamento no laboratório (DONALISIO et al, 2004).

Em geral, o Hospital Especializado confirmou a maior parte dos casos de DM por cultura, porém, em nosso estudo a confirmação pela cultura não foi o critério mais utilizado durante o período de interesse. Os casos de DM confirmados por cultura diminuíram ao longo do período, sendo que nos últimos anos ocorreu um aumento de casos confirmados por imunodiagnósticos. Mesmo ocorrendo essa mudança no padrão de diagnóstico, o Hospital Especializado manteve inalterada a letalidade dos casos de DM durante todo período, sugerindo a manutenção do padrão de qualidade do atendimento.

Os Hospitais Assistenciais no início do período de estudo utilizaram mais a cultura para confirmação dos casos e posteriormente o critério mais usado passou a ser o quadro clínico. No entanto, essa mudança coincidiu com a expressiva queda na letalidade, ou seja, coincidiu com a melhora do prognóstico dos casos neles atendidos nos últimos anos.

Confrontando a diminuição da letalidade da DM nos Hospitais Assistenciais com a o aumento dos casos de meningococemia no município de SP ao longo do período de estudo, algumas hipóteses podem apresentadas:

- Houve uma subnotificação de casos leves pelos Hospitais Assistenciais e/ou;
- Uma parcela dos casos graves atendidos pelos Hospitais Assistenciais e Universitários passaram a serem atendidos pelo Hospital Especializado, acarretando que a letalidade média do Hospital Especializado aumentasse levemente ao longo do período e/ou;
- Houve um fortalecimento das equipes de atendimento dos Hospitais Assistenciais no decorrer do período de estudo e/ou;
- Teria havido uma regionalização dos Hospitais Assistenciais e/ou;
- Teria havido uma melhora da qualidade das amostras desde o momento da coleta até seu processamento no laboratório e/ou;
- Teria havido uma melhora da qualidade dos exames laboratoriais disponíveis.

### **Distribuição espacial**

Os distritos mais afetados foram os localizados na periferia do município de SP, e a mortalidade foi maior nos distritos de IDH mais baixo. Isto sugere que a transmissão da DM se dá em locais onde há más condições de vida, favelas com inúmeros habitantes por domicílio e/ou difícil acesso aos serviços de saúde (BARATA, 1988). Nas áreas centrais do município de SP a existência, em grande número de habitações coletivas em subdistritos mais antigos, pode explicar as elevadas taxas de incidência (BARATA, 1988). Letalidade semelhante entre distritos com distintas condições de vida pode sugerir acesso semelhante ao atendimento médico adequado.

Nos Hospitais Assistenciais, os casos de DM atendidos distribuíram-se por todo município, aumentando numericamente ao longo dos anos. Já os Hospitais Universitários atenderam os casos de DM que ocorreram em distritos próximos. Por outro lado, os casos de DM atendidos pelo hospital

Especializado não se restringiram aos distritos mais próximos da unidade mesmo após a descentralização do atendimento, ou seja, distribuíram-se de forma relativamente homogênea nos diferentes distritos do município, porém diminuíram em número ao longo do período. Isso sugere que mesmo com a implementação da descentralização do atendimento, os casos de DM, provavelmente, os casos mais graves ainda são transferidos para Hospital Especializado.

Os resultados apresentados neste estudo devem ser interpretados com cautela, pois apresentam algumas limitações próprias dos de dados secundários que utilizam como fonte dados a vigilância passiva. Entre eles, vale salientar a subnotificação dos casos de DM que apresentam formas leves da doença e/ou à maior/menor notificação dos casos graves, especialmente os que evoluíram para óbito, subestimando ou superestimando os dados. Além disso, a falta de completude das informações pode induzir vieses.

O uso de antibióticos prévio a coleta de amostra de líquido para diagnóstico, em função da gravidade da doença é um fator limitante ao diagnóstico etiológico da DM resultando em casos de DM com cultura falsamente negativa. A utilização de uma definição de caso sensível que inclui casos de DM diagnosticados por outros métodos pode superestimar a incidência. A elevada proporção de casos confirmados sem isolamento do agente causal pode constituir outro fator indutor de vieses.

Apesar das limitações apontadas, esse estudo apresentou resultados consistentes com a literatura. Os resultados se mostraram úteis ao apontar a utilidade e aplicabilidade do uso de indicadores de gravidade da DM para o monitoramento da qualidade da atenção médico-hospitalar de doenças infecciosas graves e de evolução rápida, além de possibilitar análises de tendência e identificar grupos e fatores de risco da DM com fundamento em dados da vigilância.

## 6 CONCLUSÃO

- A doença meningocócica apresentou taxas elevadas de morbimortalidade no município de São Paulo durante todo o período de estudo, destacando sua relevância em Saúde Pública.
- Durante o período de estudo (1986-2004), dois sorogrupos predominaram amplamente, o B que se apresentou de forma epidêmica por 14 anos e o C que determinou três epidemias no período.
- O perfil da DM na população do município de São Paulo apresentou com uma leve proporção dos casos no sexo masculino e uma idade média dos casos menor que existente na literatura.
- A faixa etária que apresenta maior risco para a DM foram os menores de dois anos.
- No período epidêmico (1998-1996) houve um desvio da incidência para as faixas etárias mais elevadas.
- O tempo médio entre o início dos sintomas até internação foi de um dia, tanto nos casos que evoluíram para cura como para óbito; e o tempo médio de internação foi de oito dias, sendo que nos casos que evoluíram para cura foram 11 dias e para óbito um dia.
- A descrição do comportamento da DM se mostrou diferente quando se utilizaram diferentes critérios de diagnósticos para confirmação de casos de DM.
- Mostraram-se associados ao óbito por DM independentemente das demais exposições: ser menor de que um ano de idade (OR=1,8), ter um ano (OR= 1,6), ter dois anos (OR= 2,0) e ter 40 anos ou mais (OR=2,9); ter sido tratado em Hospitais Assistenciais (OR=1,9) e residir em distrito com IDH de 0,245 a 0,469 (OR=1,4 ).
- No modelo final da análise multivariada, mostraram-se associados à gravidade da DM, independentemente das demais exposições: tempo

de sintomas até internação menor que um dia (OR=1,6); porcentagem de neutrófilos no LCR menor do que 50% (OR= 2,4); e presença de petéquias (OR= 3,4).

- O Hospital Especializado apresentou indicadores de gravidade da DM constantes durante todo o período de estudo.
- Durante o período de estudo houve melhora expressiva dos indicadores de gravidade da DM dos Hospitais Assistenciais e Universitários.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Achman M, Morelli G. Pulsed-field gel electrophoresis. In: Pollard, AJ, Maiden MCJ. Meningococcal disease: methods and protocols. New Jersey. Humana Press; 2001. p. 147-56.
- 2- Apicella M. Neisseria meningitidis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, Kelvin GV. Principles and practice of infectious diseases. 6. ed. New York. Elsevier; 2005. v. 2, p. 2498–2513.
- 3- Artenstein MS. Meningococcal infections. Duration of polysaccharide-vaccine-induced antibody. Bull WHO. 1971;45:291–93.
- 4- Ahmad H, Chapnick EK. Conjugated polysaccharide vaccines. Infect Dis Clin North Am. 1999; 13(1):113-33.
- 5- Aycok WL, Mueller JH. Meningococcus carrier rates and meningitis incidence. Bacteriol Rev. 1950;14:115-60.
- 6- Barata RCB. Epidemia de doença meningocócica, 1970-1977: aparecimento e disseminação do processo epidêmico. Rev Saúde Pública, São Paulo. 1988;22(1): 16-25.
- 7- Barquet N, Domingo P, Cayla JA, González J, Rodrigo C, Fernández-Viladrich P, Moraga-Llop FA, Marco F, Vázquez J, Sáez-Nieto JA, Casal J, Canela J, Foz M, Barcelona Meningococcal Disease Surveillance Group. Meningococcal Disease in a Large Urban Population (Barcelona, 1987-1992). Predictors of Dismal Prognosis. Arch Inter Med. 1999; 159:2329-40.
- 8- Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 2005; 54:1–21.
- 9- Blanco-Quirós A, Casado Flores J, Nieto Moro M, Garrote Adrados JA, Arranz Sanz E, Asensio Antón J. Sepsis meningocócica en pediatría. Parámetros asociados a mala evolución. An Pediatr (Barc). 2004; 61(4):305-13.

- 10-Boslego J, Garcia J, Cruz C, Zollinger W, Brandt B, Ruiz S, Martinez M, Arthur J, Underwood P, Silva W, Moran E, Hankins W, Gillf J, Mays J, Chilean National Committee for Meningococcal Disease. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B (15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. *Vaccine*. 1995; 13:821–29.
- 11-Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T, Waage A. Molecular mechanisms in the compartmentalized inflammatory response presenting as meningococcal meningitis or septic shock. *Microb Pathog*. 1992;13:423–31.
- 12- Brooks R, Woods CW, Benjamin DK, Rosenstein NE. Increased Case-Fatality Rate Associated with Outbreaks of *Neisseria meningitidis* Infection, Compared with Sporadic Meningococcal Disease, in the United States, 1994–2002. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:49–54.
- 13-Cartwright KAV, Ala'Aldeen DAA. *Neisseria meningitidis*: Clinical Aspects *J Infection*. 1997; 34:15-19.
- 14-Cartwright K. Microbiology and laboratory diagnosis. In: Pollard, AJ, Maiden MCJ. *Meningococcal disease: methods and protocols*. New Jersey. Humana Press; 2001. p. 1-8.
- 15-Caugant DA. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. *APMIS*. 1998; 106:505–25.
- 16-Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Meningococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2005; 54:16-17
- 17-Chan B, Kalabalikis P, Klein N, Heyderman R, Levin M. Assessment of the effect of candidate anti-inflammatory treatments on the interaction between meningococci and inflammatory cells *in-vitro* in a whole blood model. *Biotherapy*, 1996; 9:221–228.
- 18-Claus H, Vogel U, Muhlenhoff M, Gerardy-Schahn R, Frosch M. Molecular divergence of the *siaD* locus in different serogroups of *Neisseria meningitidis* expressing polysialic acid capsules. *Mol Gen Genet*. 1997; 257: 28–34.

- 19-Cooke RPD, Riordan T, Jones DM, Painter MJ. Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984–7. *Br Med J.* 1989;298:555–58.
- 20- Corless CE, Guiver M; Borrow R, Edwards-Jones V, Fox AJ, Kaczmarek EB. Simultaneous Detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in Suspected Cases of Meningitis and Septicemia Using Real-Time PCR. *J Clin Microb.* 2001; 39(4):1553–1558.
- 21-Danzig L. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S285–92.
- 22-De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT, Landgraf IM, Gattas VL, Vasconcelos HG, Gral IM. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet.* 1992; 340:1074–78.
- 23-De Moraes JC, Barata RB. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas. *Cad Saúde Pública.* 2005; 21(5):1458-71.
- 24-De Voe IW, Gilchrist JE. Release of endotoxin in the form of cell wall blebs during in vitro growth of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med.* 1973;138:1156–67.
- 25-Dolan-Livengood JM, Miller YK, Martin LE, Urwin R, Stephens DS. Genetic basis for nongroupable *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis.* 2003;187:1616–28.
- 26-Donalisio MRC, Kemp B, Rocha MMM, Ramalheira RMF. Letalidade na epidemiologia da doença meningocócica: estudo na região de campinas, SP, 1993-1998. *Rev. de Saúde Pública.* 2000;34(6):589-95.
- 27-Donalisio MRC, Rocha MMM, Ramalheira RMF, Kemp B. Critério de diagnóstico da doença meningocócica na Região Metropolitana de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad de Saúde Pública, Rio de Janeiro.* 2004;20(6):1531-37.



- 28-Drow DL, Welch DF, Hensel D, Eisenach K, Long E, Slifkin M. Evaluation of the Phadebact CSF test for detection of the four most common causes of bacterial meningitis. *J Clin Microbiol.* 1983;18(6):1358-61.
- 29-Duarte MCMB, Amorim MR, Cuevas LE, Cabral-Filho JE, Correia JB. Risk Factors for Death from Meningococcal Infection in Recife, Brazil. *J Trop Pediatr* 2005;51(4): 227-31.
- 30-Dworzack DL, Sanders CC, Horowitz EA, et al. Evaluation of single dose ciprofloxacin in the eradication of *Neisseria meningitidis* from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:1740–41.
- 31-Edwards MC, Gibbs RA. Multiplex PCR: advantages, development and applications. *PCR Methods Appl.* 1994;3:S65–S75.
- 32-Edwards MS, Baker CJ. Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J Pediatr.* 1981;99:540–45.
- 33- El Bushra HE, Hassan NMM, Al-Hamdan NA, Al-Jeffri MH, Turkistani AM, Al-Jumaily A, Ali MA, Rahama AM. Determinants of case fatality rates of meningococcal disease during outbreaks in Makkah, Saudi Arabia, 1987-97. *Epidemiol Infect.* 2000;125:555-60.
- 34- Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990–1994. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1159–64.
- 35-Feavers M, Fox AJ, Gray S, Jones DM, Maiden MCJ. Antigenic Diversity of Meningococcal Outer Membrane Protein PorA Has Implications for Epidemiological Analysis and Vaccine Design. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996;3(4): 444–450.
- 36-FIBGE - Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (FIBGE). 12º Recenseamento Geral do Brasil. São Paulo. 2000.
- 37-Fiebelkorn KR, Crawford SA, Jorgensen JH. Mutations in folP associated with elevated sulfonamide MICs for *Neisseria meningitidis*. Clinical isolates from five continents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(2): 536–40.
- 38- Finn R, Groves C, Coe M, Pass M, Harrison LH. Cluster of Serogroup C meningococcal Disease Associated with Attendance at a Party. *South Med J.* 2001; 94(12):1192-1194.

- 39-Finne J, Leinonen M, Makela PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*. 1983; ii:355–57.
- 40-Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR, Bell TA, Fleming DW, Wenger JD, Perkins BA. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(10):979-83.
- 41-Flaegstad T, Kaaresen PI, Stokland T, Gutteberg T. Factors associated with fatal outcome in childhood meningococcal Disease. *Acta Paediatr*. 1995;84: 1137-42.
- 42-Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev Infect Dis*. 1985; 7:504–10.
- 43-Fung AJ, Tilton RC. Detection of bacterial antigens by counterimmunoelectrophoresis, coagulation, and latex agglutination. In: Lennette EH, Balows A, Hausler Jr WJ, Shadomy, HJ. *Manual of Clinical Microbiology*. 4. ed. Washington. American Society for Microbiology, 1985. p. 883-90.
- 44-Gedde-Dahl TW, Bjark P, Hoiby EA, Host JH, Bruun JN. Severity of meningococcal disease: assessment by factors and scores and implications for patient management. *Rev Infect Dis*. 1990;12:973-92.
- 45-Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Gotschlich EC. Immune Response of human infants of polysaccharide vaccines of group A and C *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis*. 1977;136(Suppl.):S31–S35.
- 46-Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TF, Gotshlich EC. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children. *J Infect Dis*. 1979;140:690–97.
- 47-Gottfredsson M, Diggle MA, Lawrie DI, Erlendsdottir H, Haroardottir H, Kristinsson KG, Clarke SC. *Neisseria meningitidis* sequence type and risk for death, Iceland. *Emerg Infec Dis*. 2006; 12(7):1066-72.

- 48-Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med.* 1969; 129(6):1327-48.
- 49-Gotschlich EC, Rey M, Triaou R, Sparks KJ. Quantitative determination of the human immune response to immunization with meningococcal vaccines. *J Clin Investig.* 1972; 51:89–96.
- 50-Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis.* 1998;178:870–74.
- 51-Griffiss JM, Yamasaki R, Estabrook M, Kim JJ. Meningococcal molecular mimicry and the search for an ideal vaccine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991;85(Suppl. 1):32–36.
- 52- Gryniewicz O, Kolbusz J, Rosinska M, Zielinski A, Stefanoff P. Epidemiology of meningococcal meningitis and changes in the surveillance system in Poland, 1970 – 2006. *Eurosurveillance.* 2007; 12(3–6):106-110.
- 53- Guiver M, Borrow R. PCR diagnosis. In: Pollard, AJ, Maiden MCJ. *Meningococcal disease: methods and protocols.* New Jersey. Humana Press; 2001. p. 23-40.
- 54-Hakenbeck R. Target-mediated resistance to b-lactam antibiotics. *Biochem Pharmacol.* 1995;50:1121–27.
- 55-Hannenbergh B, Tonjum T, Rodahl K, Gedde-Dahl TW. Factors preceding the onset of meningococcal disease with special emphasis on passive smoking, stressful events, physical fitness and general symptoms of ill health. *NIPH Ann.* 1983;6:169-73.
- 56-Harrison LH. Prospects for Vaccine Prevention of Meningococcal Infection. *Clin Microb Rev.* 2006; 19(1):142–64.
- 57-Harrison LH, Jolley KA, Shutt KA, Marsh JW, O’Leary M, Thomson Sanza L, Maiden MCJ, Maryland Emerging Infections Program. Antigenic Shift and Increased Incidence of Meningococcal Disease. *JID.* 2006, 193:1266-74.
- 58-Hassan-King MK, Wall RA, Greenwood BM. Meningococcal carriage, meningococcal disease and vaccination. *J Infection.* 1988; 16(1)55-9.

59-Herrick WW. Extrameningeal meningococcus infections. Arch Intern Med. 1919;23:409–18.

60-Internet.:

<http://pubmlst.org/neisseria/mlst-info/nmeningitidis/complexes.shtml>

61-Jóðar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. Lancet 2002; 359:1499-508.

62-Jolley KA. Multi-locus sequence typing. In: Pollard, AJ, Maiden MCJ. Meningococcal disease: methods and protocols. New Jersey. Humana Press; 2001. p. 173-86.

63-Kaplan SL. Antigen detection in cerebrospinal fluid-pros and cons. Am J Med. 1983;75(Suppl1B): 109-18.

64-Kayhty H, Karanko V, Peltola H, Sarna S, Makela PH. Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A *Neisseria meningitidis* followed for three years in infants and children. J Infect Dis. 1980;142:861–68.

65-Kirsch EA, Barton RP, Kitchen LRN, Giroir BP. Pathophysiology, Treatment and Outcome of Meningococemia: A Review and Recent Experience. Pediatr Infect Dis J. 1996;15(11): 967-79.

66-Klein NJ, Ison CA, Peakman M, Levin M, Hammerschmidt S, Frosch M, Heyderman RS. The influence of capsulation and lipooligosaccharide structure on neutrophil adhesion molecule expression and endothelial injury by *Neisseria meningitidis*. J Infect Dis. 1996; **173**:172–9.

67-Kriz P, Bobak M. Kriz B. Parental smoking, socioeconomic factors, and risk of invasive meningococcal disease in children: a population based case-control study. Arch. Dis. Child. 2000;(83):117-21.

68-Kuispers B, Van der Dobbelen G, Wedege E, Van Alphen L. Serological characterization. In: Pollard, AJ, Maiden MCJ. Meningococcal disease: methods and protocols. New Jersey. Humana Press; 2001. p. 131-46.

69-Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, Randolph M, Gotschlich EC. Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines. Pediatrics. 1977;60:673–80.

70-Lepow ML, Beeler J, Randolph M, Samuelson JS, Hankins WA. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J Infect Dis.* 1986;154:1033–36.

71-Lesiski GB, Westerink MA. Novel vaccine strategies to T-independent antigens. *J Microbiol Methods.* 2001;47:135–49.

72-MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:1685–89.

73-MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Danzig LE, Granoff DM. Can meningococcal C conjugate vaccine overcome immune hyporesponsiveness induced by previous administration of plain polysaccharide vaccine?. *JAMA.* 2000;283:1826–27.

74-Maiden MC. Horizontal Genetic Exchange, Evolution, and Spread of Antibiotic Resistance in Bacteria. *Clin Infect Dis.* 1998a;27(Suppl 1):S12–20.

75-Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, Zhang Q, Zhou J, Zurth K, Caugant DA, Feavers IM, Achtman M, Spratt BG. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998b; 95(6): 3140-45.

76-Maiden MC, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet.* 2002;359:1829–31.

77-Marques E, Torres Hg, Saraiva C. Favelas no Município de São Paulo: estimativas de população para os anos de 1991, 1996 e 2000. Disponível em: [http://www.centrodametropole.org.br/pdf/anpur2003\\_RBEUR.pdf](http://www.centrodametropole.org.br/pdf/anpur2003_RBEUR.pdf) [2008 fev 05].

78-McGuinness B, Barlow AK, Clarke IN, Farley JE, Anilionis A, Poolman JT, Heckels JE. Deduced amino acid sequences of class 1 protein (PorA) from three strains of *Neisseria meningitidis*. Synthetic peptides define the epitopes responsible for serosubtype specificity. *J Exp Med.* 1990;171(6):1871-82.

- 79-McGuinness BT, Clarke IN, Lambden PR, Barlow AK, Poolman JT, Jones DM, Heckels JE. Point mutation in meningococcal *porA* gene associated with increased endemic disease. *Lancet*. 1991;337(8740):514-17.
- 80-Meira DA, Focaccia R. Doença meningocócica. In: Veronesi R. *Tratado de Infectologia*. 3 ed. São Paulo. Editora Atheneu; 2006. P. 827-37.
- 81-Meningococcal Disease Surveillance Group. Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. *JAMA*. 1976; 235:261–65.
- 82-Meyer TF. Pathogenic neisseriae: complexity of pathogen-host cell interplay. *Clin Infect Dis*. 1999;28:433–41.
- 83-Merz AJ, So M. Interactions of pathogenic *Neisseriae* with epithelial cell membranes. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000; 16: 423–57.
- 84-Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunization campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*. 2001;20(Suppl. 1):S58–S67.
- 85-Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância: Guia de vigilância epidemiológica. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- 86-Ministério da Saúde. Secretaria de Ações Básicas da Saúde. Divisão Nacional de Laboratórios de Saúde Pública. Normas técnicas para o diagnóstico das meningites bacterianas. Brasília (DF): Centro de Documentação do Ministério da Saúde; 1986. (Série A:Normas e Manuais Técnicos, 32).
- 87-Moraes JS, Munford RS, Risi JB, Antezana E, Feldman RA. Epidemic disease due to serogroup C *Neisseria meningitidis* in São Paulo, Brazil. *J infec Dis*. 1974;129:568-74.
- 88-Morelli G, Malorny B, Müller K, Seiler A, Wang JF, del Valle J, Achtman M. Clonal descent and microevolution of *Neisseria meningitidis* during 30 years of epidemic spread. *Mol Microbiol*. 1997;25(6):1047-64.
- 89-Morello JA, Janda WM, Bohnhoff M. *Neisseria* and *Branhamella*. In: Lennette EH, Balows A, Hausler Jr WJ, Shadomy, HJ. *Manual of Clinical*

Microbiology. 4. ed. Washington. American Society for Microbiology, 1985. p.176-92.

90-Murphy KM, O'Donnell KA, Higgins AB, O'Neill C, Cafferkey MT. Irish strains of *Neisseria meningitidis*: characterization using multilocus sequence typing. *Br J Biomed Sci.* 2003;60:204–9.

91-Nolan J, Sinclair R. Review of management of *Purpura fulminans* and two case reports. *Brit J Anesth.* 2001; 84(4): 581-86.

92-Ólcen P, Fredlund H. Isolation, culture, and identification of meningococci from clinical specimens. In: Pollard, AJ, Maiden MCJ. *Meningococcal disease: methods and protocols.* New Jersey. Humana Press; 2001. p. 9-22.

93-PMSP - Prefeitura Municipal de São Paulo. Secretaria do Desenvolvimento, Trabalho e Solidariedade. *Desigualdade em São Paulo: O IHD.* São Paulo: PMSP; 2002.

94-PNUD - Programa Das Nações Unidas Para O Desenvolvimento, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, Fundação João Pinheiro. *Relatório do Desenvolvimento Humano no Brasil.* Brasília: PNUD, 2003.

95-Peltola H, Kataja JM, Makela PH. Shift in age distribution of meningococcal disease is a predictor of an epidemic?. *Lancet.* 1982;2:595-97.

96-Periappuram M, Taylor MRH, Keane CT. Rapid detection of meningococci from petechiae in acute meningococcal infection. *J Infect.* 1995;31:201-3.

97-Quagliarello VJ, Scheld WM. Drug Therapy: Treatment of Bacterial Meningitis. *New Engl J Med.* 1997; 336(10):708-16.

98-Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarek EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet.* 2001; 357:195–96.

99-Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarek EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ.* 2003;326:365–66.

100- Reingold AL, Broome CV, Hightower AW, Ajello GW, Bolan GA, Adamsbaum C, Jones EE, Phillips C, Tiendrebeogo H, Yada A. Age-specific

differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet*. 1985;ii:114–18.

101- Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R, Hill J, Barker M, Miller E. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2000;181:761–64.

102- Riordan FA, Pollard AJ. In: Pollard, AJ, Maiden MCJ. *Meningococcal disease: methods and protocols*. New Jersey. Humana Press; 200. p. 1-8.

103- Rosenstein NE, Levine O, Taylor JP, Evans D; Plikaytis D, Wenger JD, Perkins BA. Efficacy of Meningococcal Vaccine and Barriers to Vaccination. *JAMA*. 1998; 279(6):435-39.

104- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, Cieslack P, Shutt KA, Popovic T, Schuchat A, Harrison LH, Reingold AL, Active Bacterial Core Surveillance Team. The Changing Epidemiology of Meningococcal Disease in the United States, 1992–1996. *J Infect Dis*. 1999;180:1894–901.

105- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001; 344(18):1378-88.

106- Scheifele DW, Bjornson G, Boraston S. Local adverse effects of meningococcal vaccine. *Can Med Assoc J*. 1994;150:14–15.

107- Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaine RE, A'Ashi J, Hightower AW, Broome CV, Music SI. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 1988;i:1239–42.

108- Schwartz B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin Microb Rev*. 1989;2(Suppl):118-24.

109- Schwartz DC, Cantor CR. Separation of yeast chromosome-sized DNAs by pulsed field gradient gel electrophoresis. *Cell*. 1984;37:67-75.

110- Smith I, Bjornevik AT, Augland IMB, Berstad A, Wentzel-Larsen T, Halstensen A. Variations in case fatality and fatality risk factors of meningococcal disease in Western Norway, 1985–2002. *Epidemiol Infect*. 2006;134:103–10.



- 111- Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*. 1994;264:388–93.
- 112- Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO, Robinson P, Griffin MB, Cartwright K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect*. 1994;112(2):315-28.
- 113- Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992;165(Suppl. 1):S49–S52.
- 114- Stephens DS, Hoffman LH, McGee ZA. Interaction of *Neisseria meningitidis* with human nasopharyngeal mucosa: attachment and entry into columnar epithelial cells. *J Infect Dis*. 1983;148:369–76.
- 115- Stephens DS, Farley MM. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. *Rev Infect Dis*. 1991;13:22-30.
- 116- Stuart JM, Cartwright KA, Robinson PM, Noah ND. Does eradication of meningococcal carriage in household contacts prevent secondary cases of meningococcal disease?. *Br Med J*. 1989;298:569–70.
- 117- Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr*. 1992;120:510-15.
- 118- Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslak P, Perkins B, Wenger JD, Stephens DS. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94:271–76.
- 119- Taylor MR, Keane CT, Periappuram M. Skin scraping is a useful investigation in meningococcal disease. *BMJ*. 1997;314(7083):831-32.
- 120- Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. Meningococcal disease: public health burden and control. *World Health Statistic Quartely*. 1997;50:170-77.
- 121- Tilton RC, Dias F, Ryan RW. Comparative Evaluation of three commercial Products and counterimmuno-electrophoresis for the detection of antigens in cerebrospinal fluid. *J Clin Microb*. 1984;20(2): 231-34.
- 122- Tully J, Viner RM, Coen PG, Stuart JM, Zambon M, Peckham C, Booth C, Klein N, Kaczmarek E, Booy R. Risk and protective factors for

meningococcal disease in adolescent: matched cohort study. *BMJ*. 2006;332:445-50.

123- Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria Meningitidis*. *Microbes and Infection*. 2000;2:687-700.

124- WHO - World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. 2. ed. 1998.

125- WHO - World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type B vaccine. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2002.

126- Woods CR, Smith AL, Wasilauskas BL, Campos J, Givner LB. Invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* relatively resistant to penicillin in North Carolina. *J Infect Dis*. 1994;170(2): 453-56.

127- Wyle FA, Artenstein MS, Brandt BL, Tramont EC, Kasper DL, Altieri PL, Berman SL, Lowenthal JP. Immunologic response of man to group B meningococcal polysaccharide vaccines. *J Infect Dis*. 1972;126:514–21.

128- Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(1):144-66.

129- Varon J, Chen K, Sternbach GL. Rupert Waterhouse and Carl Friderichsen: Adrenal apoplexy. *J Emerg Medic*. 1998;16(4): 643-47.

130- Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, Pais L, Harekeh H, Mitchell S, Wolfe WH, Blackwood V, Plikaytis BD, Wenger JD. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel. *J Infect Dis*. 1994;169:847–52.

## APÊNDICES

**Figura A1** – Termo de responsabilidade.

### TERMO DE RESPONSABILIDADE

Nós, Eliana Tiemi Masuda e Eliseu Alves Waldman, portadores, respectivamente, das carteiras de identidade número 32612080-4 e 3071277, garantimos o anonimato e a confidencialidade de todas as informações que constam da base de dados relativa a casos de doença meningocócica notificados no município de São Paulo incluídos na pesquisa que resultou na Dissertação de mestrado “Fatores Associados à Gravidade da Doença Meningocócica. Município de São Paulo, 1986-2004”, apresentada à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração: Epidemiologia.

Assumimos, também, a responsabilidade de divulgar os resultados da presente pesquisa aos setores interessados da Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo além de publicações científicas da área e apresentação em eventos e/ou reuniões científicas.

---

**Eliana Tiemi Masuda**

---

**Dr. Eliseu Alves Waldman**

**São Paulo, 08 de fevereiro de 2008.**

**Tabela AP1** - Taxas anuais médias de Incidência\*, mortalidade\* e letalidade\*\* da doença meningocócica invasiva segundo distrito de residência. Município de São Paulo, período de 1997-2004.

DISTRITO	Incidência	Mortalidade	Letalidade	DISTRITO	Incidência	Mortalidade	Letalidade
Água Rasa	2,5	0,4	17,6	Consolação	3,9	0,0	0,0
Alto de Pinheiros	2,5	0,3	11,1	Cursino	2,2	0,2	11,1
Anhangüera	2,6	0,3	12,5	Ermelino Matarazzo	3,7	0,7	18,7
Aricanduva	2,4	0,1	5,6	Freguesia do Ó	3,3	0,3	7,9
Artur Alvim	3,8	0,9	23,5	Grajaú	5,7	0,8	13,9
Barra Funda	3,8	1,0	25,0	Guaianases	7,2	1,4	19,3
Bela Vista	4,9	0,4	8,0	Iguatemi	6,2	1,1	18,0
Belém	4,7	0,6	13,3	Ipiranga	5,6	1,0	18,2
Bom Retiro	3,7	0,9	25,0	Itaim Bibi	1,8	0,0	0,0
Brás	11,9	3,0	25,0	Itaim Paulista	4,1	1,1	26,1
Brasilândia	6,9	1,5	22,1	Itaquera	6,0	0,8	13,5
Butantã	7,8	1,2	15,1	Jabaquara	5,1	0,6	12,6
Cachoeirinha	5,0	1,3	25,4	Jaçanã	7,2	0,8	11,3
Cambuci	4,3	0,4	10,0	Jaguará	3,9	0,5	12,5
Campo Belo	4,7	1,7	36,0	Jaguareé	2,9	1,2	40,0
Campo Grande	3,8	0,7	17,9	Jaraguá	4,6	0,6	13,0
Campo Limpo	5,7	0,7	12,5	Jardim Ângela	4,9	0,9	17,5
Cangaíba	3,7	0,5	14,6	Jardim Helena	4,8	1,4	30,2
Capão Redondo	6,3	0,9	14,0	Jardim Paulista	3,3	0,1	4,5
Carrão	3,3	0,6	19,0	Jardim São Luís	5,0	0,8	16,8
Casa Verde	3,3	0,7	22,7	José Bonifácio	3,6	0,8	22,6
Cidade Ademar	5,4	1,1	19,8	Lajeado	3,2	0,9	27,5
Cidade Dutra	4,8	0,6	13,7	Lapa	2,7	0,2	7,7
Cidade Líder	4,8	0,9	17,8	Liberdade	4,8	0,2	4,2
Cidade Tiradentes	5,6	0,8	14,1	Limão	3,3	0,6	18,2

\*Taxa média de incidência e mortalidade por 100.000 habitantes

\*\* Letalidade em %

**Tabela AP1** - Taxas anuais médias de Incidência\*, mortalidade\* e letalidade\*\* da doença meningocócica invasiva segundo distrito de residência. Município de São Paulo, período de 1997-2004. (continuação)

DISTRITO	Incidência	Mortalidade	Letalidade	DISTRITO	Incidência	Mortalidade	Letalidade
Mandaqui	2,1	0,1	5,9	São Mateus	6,0	1,0	16,2
Marsilac	3,0	0,0	0,0	São Miguel Paulista	6,3	0,9	14,3
Moema	2,4	0,3	14,3	São Rafael	5,3	1,3	24,5
Mooca	2,8	0,4	14,3	Sapopemba	5,0	0,9	17,9
Morumbi	12,3	1,4	11,8	Saúde	2,1	0,2	10,0
Parelheiros	6,0	1,6	26,5	Sé	3,7	1,9	50,0
Pari	6,7	0,8	12,5	Socorro	3,8	0,0	0,0
Parque do Carmo	4,7	1,0	20,8	Tatuapé	3,0	0,3	10,5
Pedreira	4,6	0,4	8,5	Tremembé	4,8	1,0	20,6
Penha de França	3,0	0,3	10,0	Tucuruví	5,1	1,0	19,5
Perdizes	1,9	0,1	6,2	Vila Andrade	8,7	1,4	15,7
Perus	5,9	0,5	9,1	Vila Curuçá	3,3	0,8	25,6
Pinheiros	3,2	0,6	18,7	Vila Formosa	4,5	0,4	8,8
Pirituba	5,9	1,2	21,0	Vila Guilherme	1,5	0,5	33,3
Ponte Rasa	4,8	1,8	36,8	Vila Jacuí	4,9	1,0	19,6
Raposo Tavares	6,3	0,7	10,9	Vila Leopoldina	6,0	1,4	23,1
República	3,9	0,8	20,0	Vila Maria	7,7	1,6	21,4
Rio Pequeno	6,0	0,6	9,3	Vila Mariana	2,6	0,2	7,7
Sacomã	3,7	0,7	19,4	Vila Matilde	2,8	0,4	13,0
Santa Cecília	6,8	0,9	12,8	Vila Medeiros	4,4	1,1	26,0
Santana	1,1	0,4	36,4	Vila Prudente	2,6	0,2	9,5
Santo Amaro	9,9	1,2	12,5	Vila Sônia	3,3	0,1	4,3
São Domingos	3,0	0,3	10,0	<b>Município de São Paulo</b>	<b>4,9</b>	<b>0,8</b>	<b>16,7</b>
São Lucas	2,7	0,1	3,3				

\*Taxa média de incidência e mortalidade por 100.000 habitantes

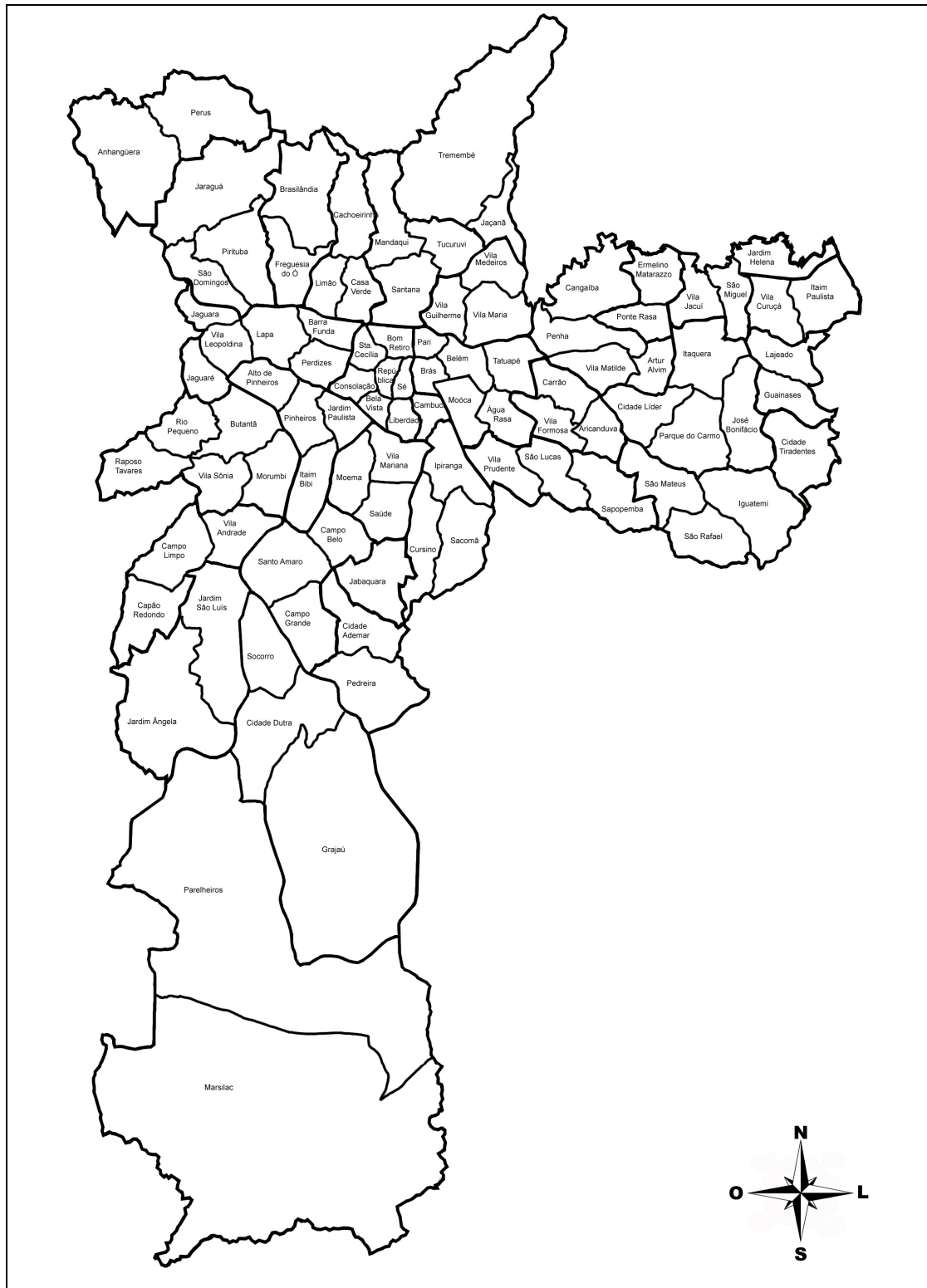
\*\* Letalidade em %

**Tabela AP2** - Distribuição anual das formas clínicas por tipo de hospital de atendimento. Município de São Paulo, 1986-2004.

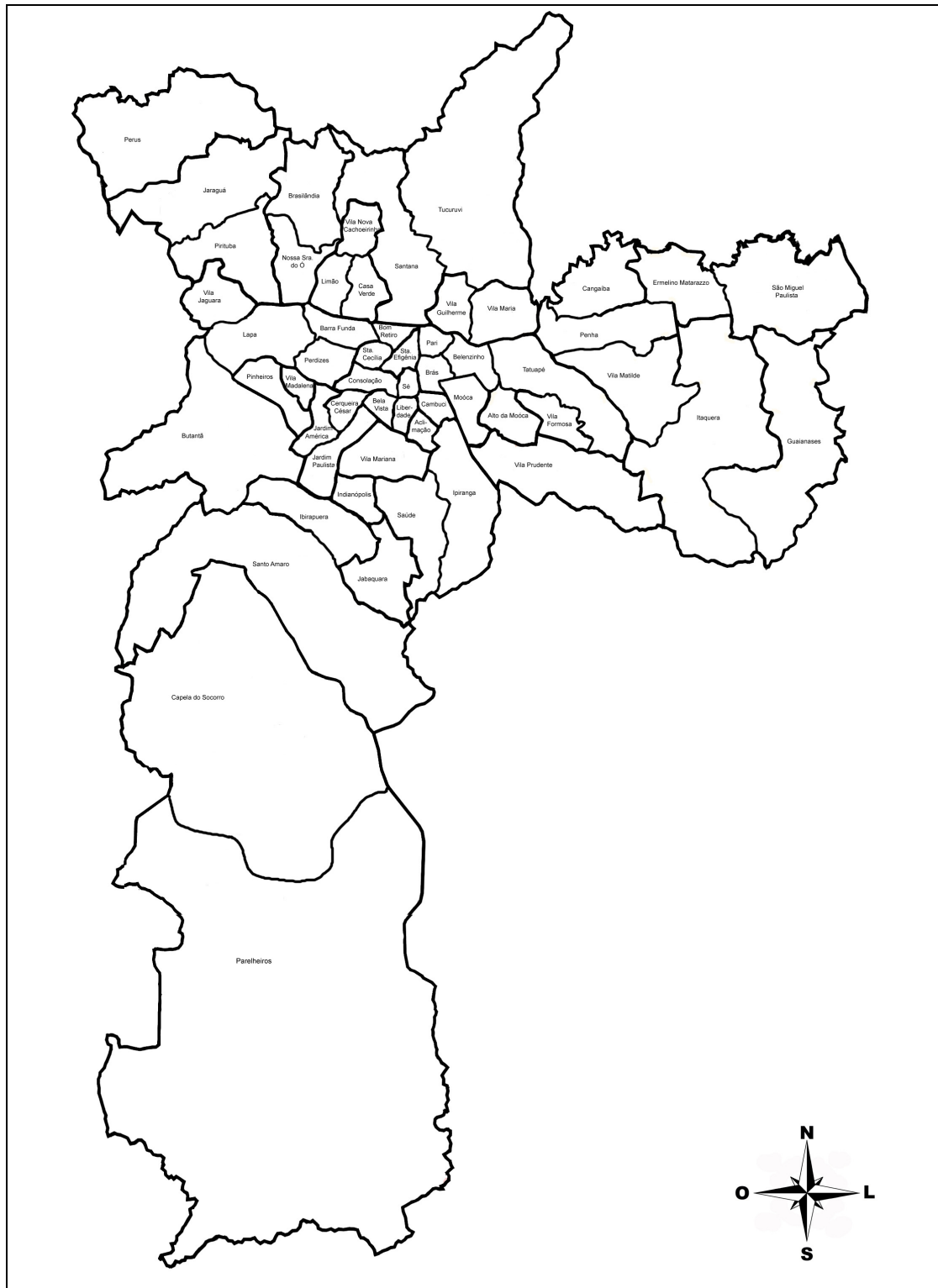
Ano de ocorrência	Hospital Especializado			Hospital Universitário			Hospital Assistencial		
	mg*	mc*	mm*	mg*	mc*	mm*	mg*	mc*	mm*
1986	45,3	7,4	47,4	66,7	33,3	0,0	50,0	42,9	7,1
1987	38,5	9,5	52,0	43,8	18,8	37,5	48,0	20,0	32,0
1988	44,1	5,8	50,1	26,9	7,7	65,4	48,7	17,1	34,2
1989	40,2	7,2	52,7	36,1	11,1	52,8	44,7	14,9	40,4
1990	25,9	11,3	62,8	35,7	23,8	40,5	45,2	22,8	32,0
1991	30,3	17,5	52,2	26,4	20,8	52,8	38,4	22,2	39,4
1992	21,5	15,7	62,8	34,2	15,8	50,0	42,2	17,0	40,9
1993	24,5	20,8	54,7	52,4	16,7	31,0	42,3	27,3	30,5
1994	20,2	6,8	72,9	42,5	12,3	45,2	35,3	21,6	43,2
1995	17,6	12,7	69,8	31,0	16,1	52,9	27,6	21,9	50,5
1996	23,4	9,2	67,4	31,0	20,2	48,8	28,0	25,4	46,6
1997	16,8	20,0	63,2	22,2	22,2	55,6	27,4	31,9	40,7
1998	27,4	21,9	50,7	35,1	35,1	29,8	27,4	36,5	36,1
1999	5,6	28,2	66,2	21,4	35,7	42,9	29,3	32,4	38,3
2000	26,2	23,1	50,8	31,4	33,3	35,3	32,3	31,5	36,2
2001	18,5	13,8	67,7	35,8	28,3	35,8	33,8	34,3	31,9
2002	25,0	3,8	71,2	30,8	48,7	20,5	33,7	28,7	37,5
2003	23,5	19,1	57,4	28,9	28,9	42,1	41,9	26,3	31,8
2004	23,0	11,5	65,5	28,1	34,4	37,5	38,4	29,8	31,8
<b>Total</b>	<b>28,2</b>	<b>12,5</b>	<b>59,3</b>	<b>32,8</b>	<b>23,8</b>	<b>43,4</b>	<b>33,7</b>	<b>27,4</b>	<b>38,9</b>

\* mg = meningite; mc = meningococemia; mm = meningite+meningococemia (%)

**Figura AP2** – Mapa dos distritos do município de São Paulo considerado para o período de 1997-2004





**Figura AP3** – Mapa dos distritos do município de São Paulo considerado para o período de 1986-1996







## ANEXOS


**Figura AN1 – Aprovação Comitê de Ética – protocolo 1772.**

	<b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP</b> Universidade de São Paulo Faculdade de Saúde Pública
Of.COEP/ 291 / 08	
<b>Protocolo</b>	1772
<b>Projeto de Pesquisa</b>	FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA - MUNICÍPIO DE SÃO PAULO - 1986-2002
<b>Pesquisador(a)</b>	Eliana Tiemi Masuda
24 de OUTUBRO de 2008.	
Prezado(a) Orientador(a),	
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - COEP analisou, em sua 9.º/08 Sessão ORDINÁRIA, realizada em 17/10/2008, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96 e suas complementares, o protocolo de pesquisa acima intitulada e o considerou <b>APROVADO</b>.</p> <p>Cabe lembrar que conforme Resolução CNS/196/96 são <u>deveres</u> do (a) pesquisador (a):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comunicar, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa;</li> <li>2. Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria;</li> <li>3. Comunicar, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto;</li> <li>4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e final;</li> <li>5. Justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.</li> </ol>	
Atenciosamente,	
 Cláudio Leone Professor Associado Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – FSP/COEP	
Ilm. Sr. Prof. Dr. ELISEU ALVES WALDMAN DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO	
<hr/> Av. Dr. Arnaldo, 715 – Assessoria Acadêmica - CEP: 01246-904 – São Paulo – SP Telefones: (55-11) 3061-7779 /7742 e-mail: <a href="mailto:coep@fsp.usp.br">coep@fsp.usp.br</a> site <a href="http://www.fsp.usp.br">www.fsp.usp.br</a>	

**Figura AN2 – Aprovação Comitê de Ética – protocolo 840.**

	<p><b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP</b>          Universidade de São Paulo          Faculdade de Saúde Pública</p>
<p><b>Of.COEP/ 377 / 06</b></p>	
<b>Protocolo</b>	840
<b>Projeto de Pesquisa</b>	Emergência no complexo ET-5 da Neisseria Meningitidis B:4:P1.15 e seu impacto no comportamento da doença meningocócica no Município de São Paulo - 1986/2004.
<b>Pesquisador(a)</b>	Eliseu Alves Waldman
<p>18 de dezembro de 2006.</p>	
<p>Prezado(a) Orientador(a),</p>	
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - COEP <b>analisou</b>, em sua 9ª/06 Sessão Ordinária, realizado em 01.12, p.p, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96 e suas complementares, o <b>adendo</b> do protocolo de pesquisa acima intitulado, que solicita extensão da referida pesquisa para até 2007, e o considerou <b>APROVADO</b>.</p>	
<p>Atenciosamente,</p>	
 <b>Helena Akemi Wada Watanabe</b> <b>Professora Doutora</b> <b>Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa</b>	
<p>Ilm. Sr.          Prof. Dr. <b>Eliseu Alves Waldman</b>  <b>Departamento de Epidemiologia</b></p>	

**Figura AN3** – Carta de aprovação Comitê de Ética – protocolo 840



**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Saúde Pública**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP**  
Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP 01246-904 – São Paulo – Brasil  
Telefones: (55-11) 3066- 7734 – fone/fax (55-11) 3064 -7314 – e-mail: mdgracas@usp.br

---

**Of.COEP/222/02**


14 de agosto de 2002

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo-COEP, **analisou e aprovou**, em sua 06ª/02 Sessão Ordinária, realizada em 13.08.02, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96, o Protocolo de Pesquisa n.º 840, intitulado: “EMERGÊNCIA DO COMPLEXO ET-5 DE *NEISSERIA MENINGITIDIS* B:4:P1.15 E SEU IMPACTO NO COMPORTAMENTO DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, 1986-2000”, apresentado pelo pesquisador Eliseu Alves Waldman.

Atenciosamente,

  
**Paulo Antonio de Carvalho Fortes**  
**Professor Associado**  
**Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP**

**Figura AN4** – Autorização da utilização do banco de dados da DM.

	<p><b>Universidade de São Paulo</b> <b>FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA</b> <b>DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA</b> Av. Dr. Arnaldo, 715 - CEP: 01246-904 São Paulo/SP Fone: (55-11) 3066-71-09/ 3083-57-38 Fone/Fax: (55-11) 3081-21-08</p>
<p><b>Declaração</b></p>	
<p>Autorizo a aluna Eliana Tiemi Masuda a desenvolver, sob minha orientação, a Dissertação de mestrado sob o título “Doença Meningocócica: indicadores de gravidade e sua importância para vigilância e assistência médico-hospitalar”, utilizando o banco de dados da pesquisa “Emergência do complexo ET-5 da <i>Neisseria meningitidis</i> B:4:P1.15 e seu impacto no comportamento da doença meningocócica no Município de São Paulo. 1986-2002”, aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP sob o número de protocolo 840.</p>	
<hr/> <p>Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman Coordenador do Projeto</p>	

## **CURRÍCULO LATTES**

### **Eliseu Alves Waldman**

#### **Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2**

Possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1972), residência médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (1973-1976); curso de especialização em Medicina Tropical no Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da USP (1974), curso de especialização em Saúde pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP (1975); curso de especialização em Administração Pública pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP (1978-1980); mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (1982); doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1991) e pós-doutorado em epidemiologia na Johns Hopkins University, Baltimore, EUA, como bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia, vigilância em saúde pública e controle de doenças transmissíveis.

## **CURRÍCULO LATTES**

### **Eliana Tiemi Masuda**

#### **Bolsista de Mestrado do CNPq**

Graduada em Licenciatura e Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Paraná (2001-2006). Durante a graduação foi Bolsista no Programa de Iniciação Científica desenvolvendo o projeto "Ações dos extratos brutos das raízes da *Arctium lappa* L. (Bardana) sobre o trato gastrointestinal - Investigação da atividade antissecretora ácida gástrica", desenvolveu atividades de monitoria na Disciplina de Parasitologia na Universidade Federal do Paraná. Colaborou com o Inquérito Domiciliar II sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil, desenvolvido no Estado do Paraná, sob a coordenação Centro Brasileiro de Informação de Drogas Psicotrópicas do Departamento de Psicofarmacologia da Universidade Federal de São Paulo. Atualmente, é aluna de mestrado pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, área de concentração Epidemiologia. Tem como projeto "Doença Meningocócica: indicadores de gravidade e sua importância para vigilância e assistência médico-hospitalar".

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)