**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO**

**Análise de tendência temporal: uma alternativa para avaliação do
impacto da vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b, no
Brasil.**

SYBELLE DE SOUZA CASTRO MIRANZI

Ribeirão Preto

2004

SYBELLE DE SOUZA CASTRO MIRANZI

**Análise de tendência temporal: uma alternativa para
avaliação do impacto da vacinação contra *Haemophilus
influenzae* tipo b, no Brasil.**

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Enfermagem. Área de Concentração: Enfermagem em Saúde Pública. Inserido na linha de pesquisa: **Processo Saúde Doença e Epidemiologia.**

Orientadora: Profa.Dra. Suzana Alves de Moraes.

Ribeirão Preto

2004

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pelo Departamento do Sistema Integrado de Bibliotecas da USP.

Miranzi, Sybelle de Souza Castro

Análise de tendência temporal: uma alternativa para avaliação do impacto da vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b, no Brasil. Sybelle de Souza Castro Miranzi; orientadora: Suzana Alves de Moraes.

- Ribeirão Preto, 2004.

140p.

Tese (Doutorado – Programa de Enfermagem em Saúde Pública). Departamento de Enfermagem Materno-infantil e Saúde Pública – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1. *Haemophilus influenzae* tipo b;
2. Estudo de Séries Temporais;
3. Impacto de Vacinas

FOLHA DE APROVAÇÃO

Sybelle de Souza Castro Miranzi

Análise de tendência temporal: uma alternativa para avaliação do impacto da vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b, no Brasil.

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Enfermagem em Saúde
Pública

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

A Deus, pilar de minha sustentação.

*Ao meu esposo, com admiração e gratidão por sua
colaboração, estímulo, confiança e carinho durante minha
formação profissional,*

*Aos meus filhos, Almir e Alfredo, pela compreensão
e carinho,*

*Aos meus pais, especialmente minha mãe, pela
preocupação dispensada, apoio e colaboração durante
mais esta etapa de minha vida,*

Aos meus sogros pela colaboração nesta fase,

Aos meus irmãos pelo estímulo e carinho.

Agradeço a Deus a minha saúde, a força nos momentos difíceis e a esperança de que sempre tudo dará certo.

À Profª Dra. Suzana Alves de Moraes, por ter aceitado a participação, como orientadora deste trabalho, pela contribuição para o meu crescimento científico e intelectual durante o processo de desenvolvimento desta tese – e, mais que isso, à sua competência, envergadura e densidade teóricas – devo o privilégio da realização deste trabalho.

A Isabel Cristina Martins de Freitas, pela colaboração na gerência, análise de dados e conselhos preciosos. Sua ajuda e amizade foram forças decisivas para esta produção.

Aos Professores Doutores: Jair Lício Ferreira Santos e Tereza Cristina Scatena Villa, participantes da banca de qualificação e defesa, pela presteza, atenção e sugestões valiosas.

À Profª. Dra. Iranildes José Messias Mendes, pela atenção e estímulo que me auxiliou o ingresso na Pós-Graduação da EERP/USP.

À Profª. Ms. Maria Elisabeht Roza Pereira, pelo apoio e compreensão indispensáveis durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Joaquim Gonçalves Valente, pela inegável competência, contribuições e apoio sempre a mim dispensados. E por sempre ter sido mais que um mestre, um grande amigo e um exemplo a ser seguido como epidemiologista.

À Profª. Dra. Cláudia Benedita dos Santos, pela atenção, estímulo, sugestões dispensadas e por sua forma doce de ensinar.

À Profª. Ms. Helena Hemiko Iwamoto, pelo apoio e amizade sempre imprescindíveis.

À Profª. Ms. Fátima Luiza Prince Antunes, pelo interesse e apoio.

Aos amigos do Curso de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde Pública da EERP/USP.

A Lourdes e Deolinda, da Sala de Leitura da EERP/USP, pelo profissionalismo e amizade oportunos.

Ao CNPq pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

RESUMO

MIRANZI, S.S.C. **Análise de tendência temporal: uma alternativa para avaliação do impacto da vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b, no Brasil.** 2004. 140f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

As meningites representam um importante agravo no quadro sanitário nacional, por suas características epidemiológicas e por seu impacto sócio-econômico. O *Haemophilus influenzae* tipo b (HIB), causa infecções respiratórias e doenças invasivas como meningites, pneumonias, epiglottites, sinusites, bacteremias, otites e artrites. Entre essas enfermidades, a meningite tem sido a mais estudada, em virtude de sua alta morbi-mortalidade e por ser de notificação compulsória. A proposta deste trabalho foi a de avaliar a tendência, em série histórica, da morbi-mortalidade e da letalidade das meningites causadas por HIB no Brasil, como uma alternativa para avaliação do impacto da vacinação específica. O estudo seguiu um delineamento observacional do tipo ecológico e relativo ao período de 1983 a 2002. Foram calculados os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade de meningites por HIB, a partir de base de dados do Ministério da Saúde e da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Para a análise de tendência destes indicadores foram estimadas retas de predição, com intervalos de confiança de 95%. Os softwares utilizados para a fase de gerenciamento e para a análise de dados foram: Excel, Epiinfo e Stata. No Brasil, entre 1983 e 2002, foram notificados 23.921 casos de meningites por HIB, dos quais 10.524 (43,99%) em menores de 1 ano e 9.269 (38,75%) na faixa de 1 a 4 anos. Os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade de maior magnitude foram observados nas faixas etárias de menores de 1 ano e de 1 a 4 anos. A partir de 1988, houve incremento na magnitude dos coeficientes de incidência e mortalidade. As regiões Norte e Nordeste apresentaram menor magnitude para esses indicadores, enquanto que para a letalidade, a região Nordeste apresentou indicadores de maior magnitude em menores de 1 ano. De modo geral, embora a letalidade tenha apresentado um padrão de declínio desde o início da série, sua magnitude permaneceu elevada até 2001. O impacto da vacinação sobre a letalidade, apenas a partir de 2002, sugere que esta pode levar até três anos, em média, para exercer efeito sobre o prognóstico das meningites por HIB. Com exceção da região Nordeste, a tendência para a incidência e a mortalidade no Brasil e regiões, foi semelhante, no período pré-vacinação (ascensão), detectando-se declínio após a introdução da vacina na rotina do Programa Nacional de Imunização. No Brasil e nas regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste (nesta, em menores de 1 ano), a tendência da letalidade foi de declínio em toda a série. Nas regiões Centro-Oeste e Sudeste, o impacto da introdução da vacina sobre a incidência e a mortalidade foi mais precoce (1999-2000), em relação às outras regiões do estudo, talvez pelo fato dessas regiões terem apresentado cobertura vacinal mais elevada. O impacto da vacinação foi mais evidente sobre a incidência e a mortalidade do que sobre a letalidade. Os resultados revelaram um impacto positivo das estratégias de vacinação contra HIB, no Brasil e macrorregiões, inclusive em faixas etárias não vacinadas. Recomenda-se a monitorização contínua desses agravos, através de ações de Vigilância Epidemiológica, com aprimoramento do Sistema de Informação em Saúde.

Palavras-chave: *Haemophilus influenzae* tipo b, meningites, vacinas, séries temporais.

SUMMARY

MIRANZI, S.S.C. **Temporal Trend Analysis: an alternative for the evaluation of the impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type B in Brazil.** 2004. 140f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

Meningitis is an important disease within the national health system, due to its epidemiological characteristics and socioeconomic impact. The *Haemophilus influenzae* (HIB) type B causes respiratory infections as well as invasive diseases such as meningitis, pneumonias, epiglottitis, sinusitis, bacteremias, otitis and arthritis. Among these diseases, the meningitis has been the most studied due to its high morbi-mortality rate and also because requires compulsory notification. The purpose of this study was to evaluate the trend, considering the history series, regarding morbi-mortality and case fatality rates of meningitis caused by Hib in Brazil, as an alternative for the evaluation of the impact of a specific vaccination. This research was an ecologic observation from 1983 to 2002. The author calculated the incidence, mortality and case fatality rates of Hib meningitis, based on data from the National Health Department and the Geography and Statistics Brazilian Foundation Institute. In order to analyze these indicators' trends, authors estimated prediction lines, with confidence intervals of 95%. The softwares used to manage and analyze data were: Excel, Epiinfo and Stata. In Brazil, from 1983 to 2002, 23.921 cases of Hib meningitis were notified. Among them, 10.524 (43.99%) in babies with less than one year and 9.269 (38.75%) in children with age varying from 1 to 4 years. The higher magnitude of incidence, mortality and case fatality rates were observed in the ages less than 1 year and varying from 1 to 4 years. Since 1988, the author observed an increment in the magnitude of the incidence and mortality rates. The North and Northeast regions presented a lower magnitude for these indicators, while for case fatality, the Northeast region presented indicators of higher magnitude in babies with age less than 1 year old. In general, although the case fatality rates presented a decreasing pattern since the beginning of the series, its magnitude was high until 2001. The impact of vaccination on case fatality rates was perceived only after 2002, suggesting that it can take three years, in average, to have some effect on the Hib meningitis prognosis. With exception to the Northeast region, the trends regarding the incidence and mortality in Brazil were similar, in the pre-vaccination period (increase), detecting a decrease after the introduction of vaccination in the routine of the do Programa Nacional de Imunização. In Brazil and in the North, Northeast, South and Southeast (age less than one year) regions, the case fatality trend was of decline during all series. In the Centerwest and Southwest regions, the impact of the vaccination introduction on the incidence and mortality rates was precocious (1999-2000), if compared to the other regions studied and maybe due to the fact that in these regions the vaccination achieved a greater amount of the population. The impact of vaccination was clearer on the incidence and mortality than on the case fatality rates. Results revealed a positive impact of the vaccination strategies against Hib in Brazil and in macro regions, including the age ranges that were not vaccinated. The author recommends the continuous monitoring of these diseases, through epidemiological surveillance actions and the improvement of the Health Information System.

Key words: *Haemophilus influenzae* type b, meningitis, vaccines, temporal series.

RESUMEN

MIRANZI, S.S.C. **Análisis de la tendencia temporal: una alternativa para evaluación del impacto de la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en Brasil**. 2004. 140f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

La meningitis representa una enfermedad importante en el cuadro sanitario nacional, por sus características epidemiológicas y su impacto socioeconómico. El *Haemophilus influenzae* tipo b (HIB) causa infecciones respiratorias y enfermedades invasivas como meningitis, neumonía, epiglotitis, sinusitis, bacteremias, otitis y artritis. Entre esas enfermedades, la meningitis ha sido la más estudiada, por su alta morbi-mortalidad y por ser de notificación compulsoria. El objetivo de este trabajo fue evaluar la tendencia, en serie histórica, de la morbimortalidad y de la letalidad de las meningitis causadas por Hib en Brasil, como una alternativa para evaluación del impacto de la vacunación específica. El estudio siguió un diseño observacional del tipo ecológico en el periodo entre 1983 y 2002. Fueron calculados coeficientes de incidencia, mortalidad y letalidad de meningitis por Hib, desde la base de datos del Ministerio de Salud y de la Fundación Instituto Brasileño de Geografía y Estadística. Para el análisis de tendencia de estos indicadores fueron estimadas líneas de predicción, con intervalos de confianza de 95%. Los softwares utilizados para las etapas de gestión y análisis de datos fueron: Excel, Epiinfo y Stata. En Brasil, entre 1983 y 2002, fueron notificados 23.921 casos de meningitis por Hib, de los cuales 10.524 (43,99%) en menores de 1 año y 9.269 (38,75%) para los de 1 y 4 años. Los coeficientes de incidencia, mortalidad y letalidad de mayor magnitud fueron observados en las edades “menores de 1 año” y “1 y 4 años”. A partir de 1988, fue observado un incremento en la magnitud de los coeficientes de incidencia y mortalidad. Las regiones Norte y Nordeste presentaron menor magnitud para esos indicadores, encunto que para la letalidad, la región Nordeste presentó indicadores de mayor magnitud en menores de 1 año. De modo general, además de la letalidad presentar un patrón de declinación desde el inicio de la serie, su magnitud ha permanecido elevada hasta 2001. El impacto de la vacunación sobre la letalidad, solamente después de 2002, sugiere que esta puede llevar hasta tres años, en promedio, para ejercer efecto sobre las meningitis por Hib. Con excepción de la región Nordeste, la tendencia para la incidencia y la mortalidad en Brasil y regiones fue similar en el periodo pre-vacunación (elevación), siendo detectado una declinación después de la introducción de la vacuna en la rutina del do Programa Nacional de Imunização. En Brasil y en las regiones Norte, Nordeste, Sur y Sudeste (en esta, en menores de 1 año), la tendencia de la letalidad fue de declinio en toda la serie. En las regiones Centro-Oeste y Sudeste, el impacto de la introducción de la vacuna sobre la incidencia y la mortalidad fue más precoz (1999-2000), en relación a otras regiones del estudio, quizá por el hecho de esas regiones presentaren una cobertura para la vacuna más elevada. El impacto de la vacunación fue más evidente sobre la incidencia y mortalidad do que sobre la letalidad. Los resultados revelaron un impacto positivo de las estrategias de vacunación contra Hib, en Brasil y macroregiones, incluso en edades no vacunadas. Se recomienda el monitoreo continuo de las enfermedades, a través de acciones de Vigilancia Epidemiológica, con el perfeccionamiento del Sistema de Información en Salud.

Términos clave: *Haemophilus influenzae* tipo b, meningitis, vacunas, series temporales.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição porcentual dos casos registrados de meningites por HIB, segundo as faixas etárias, Brasil, 1983-2002.	41
Tabela 2 -	Cobertura vacinal (%) do <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, para menores de 1 ano de idade, segundo macrorregiões brasileiras, 1999-2002.	42
Tabela 3 -	Coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite por HIB, segundo faixas etárias e série histórica. Brasil, 1983 a 2002.	77
Tabela 4 -	Coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite por HIB, segundo faixas etárias e série histórica. Região Sudeste, 1983 a 2002.	77
Tabela 5 -	Coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite por HIB, segundo faixas etárias e série histórica. Região Sul, 1983 a 2002.	78
Tabela 6 -	Coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite HIB, segundo faixas etárias e série histórica. Região Nordeste, 1983 a 2002.	78
Tabela 7 -	Coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite por HIB, segundo faixas etárias e série histórica. Região Norte, 1983 a 2002.	79
Tabela 8 -	Coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite por HIB, segundo faixas etárias e série histórica. Região Centro-Oeste, 1983 a 2002.	79

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. BRASIL, 1983 a 2002.	84
Gráfico 02 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. BRASIL, 1983 a 2002.	84
Gráfico 03 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORDESTE, 1983 a 2002.	85
Gráfico 04 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORDESTE, 1983 a 2002.	85
Gráfico 05 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUL, 1983 a 2002.	86
Gráfico 06 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUL, 1983 a 2002.	86
Gráfico 07 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUDESTE, 1983 a 2002.	87
Gráfico 08 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUDESTE, 1983 a 2002.	87

Gráfico 09 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORTE, 1983 a 2002.	88
Gráfico 10 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORTE, 1983 a 2002.	88
Gráfico 11 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.	89
Gráfico 12 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.	89
Gráfico 13 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. BRASIL, 1983 a 2002.	90
Gráfico 14 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. BRASIL, 1983 a 2002.	90
Gráfico 15 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORDESTE, 1983 a 2002.	91
Gráfico 16 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORDESTE, 1983 a 2002.	91

Gráfico 17 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUL, 1983 a 2002.	92
Gráfico 18 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUL, 1983 a 2002.	92
Gráfico 19 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUDESTE, 1983 a 2002.	93
Gráfico 20 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUDESTE, 1983 a 2002.	93
Gráfico 21 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORTE, 1983 a 2002.	94
Gráfico 22 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORTE, 1983 a 2002.	94
Gráfico 23 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.	95
Gráfico 24 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.	95

Gráfico 25 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. BRASIL, 1983 a 2002	96
Gráfico 26 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. BRASIL, 1983 a 2002.	96
Gráfico 27 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORDESTE, 1983 a 2002.	97
Gráfico 28 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORDESTE, 1983 a 2002.	97
Gráfico 29 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUL, 1983 a 2002.	98
Gráfico 30 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUL, 1983 a 2002.	98
Gráfico 31 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUDESTE, 1983 a 2002.	99
Gráfico 32 -	Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUDESTE, 1983 a 2002.	99

- Gráfico 33 -** Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de 100
Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano.
NORTE, 1983 a 2002.
- Gráfico 34 -** Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de 100
Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORTE,
1983 a 2002.
- Gráfico 35 -** Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de 101
Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano.
CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.
- Gráfico 36 -** Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de
Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. CENTRO- 101
OESTE, 1983 a 2002.

LISTA DE SIGLAS

ARIMA	Autoregressive Integrated Moving Average
BCG	Bacilo Calmett e Guérin (Vacina contra Tuberculose)
CENEPI	Centro Nacional de Epidemiologia
CIAIM	Central de Imunizações e Auto-suficiência e Imunobiológicos
DADS	Diretoria de Ações Descentralizadas de Saúde
DATASUS	Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DPT	Tétano, Difteria e Coqueluche (Vacina Tríplice Bacteriana)
DRS	Diretoria Regional de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
hab.	habitantes
HI	<i>Haemophilus influenzae</i>
HIB	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
MEN	Informações sobre Meningites (<i>software</i>)
MMR	Sarampo, Caxumba e Rubéola (Vacina Tríplice Viral)
MOED	Meningites de Outras Etiologias
MS	Ministério da Saúde
NOB	Norma Operacional Básica
OMA	Otite Média Aguda

OMS	Organização Mundial de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunização
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PRP	Poli-ribosil-ribitol-fosfato
PRP-D	Vacina contra HIB conjugada com toxóide diftérico
PRP- HbOC	Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada com oligossacarídeo
PRP-OMP	Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada com componentes modificados da membrana <i>Neisseria meningitidis</i>
PRP-T	Vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada com toxóide tetânico
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema Nacional de Agravos Notificáveis
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SIPNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização
SIS	Sistema de Informação em Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Criança
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
1.1	Etiopatogenia, fatores de risco e manifestações clínicas do <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	22
1.1.1	Histórico do gênero <i>Haemophilus</i>	22
1.1.2	Aspectos microbiológicos do <i>Haemophilus influenzae</i>	23
1.1.3	Patogenicidade da infecção causada por <i>Haemophilus influenzae</i>	25
1.1.4	Infecção e fatores de risco para as doenças causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	26
1.1.5	Manifestações clínicas do <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	28
1.2	Epidemiologia das doenças invasivas causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	33
1.2.1	Aspectos epidemiológicos no mundo	33
1.2.2	Aspectos epidemiológicos no Brasil	38
1.3	Proteção específica contra doença invasiva causada por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	43
1.3.1	Aspectos preventivos	43
1.3.1.1	Vacina de polissacarídeo Poliroboscil ribitol fosfato – PRP	43
1.3.1.2	Vacina conjugada de PRP mais proteína carreadora	44
1.3.2	O uso de vacinas conjugadas no Brasil	46
1.3.3	Programa nacional de imunização – PNI	47
1.4	Sistema de informação em saúde no Brasil	50
1.5	Vigilância epidemiológica das meningites e fluxo das informações	52
1.5.1	Vigilância epidemiológica das meningites no Brasil	52
1.5.2	O fluxo das fichas de investigação e da notificação dos casos de meningites	53
1.5.3	O sistema de informação para os casos de meningites no Brasil	53
2	JUSTIFICATIVA	57
3	OBJETIVOS	60
4	METODOLOGIA	61
4.1	Delineamento do estudo	61
4.2	Local e prazo do estudo	61
4.3	Bases de dados utilizadas para o estudo	61

4.3.1	Óbitos	62
4.3.2	Casos	62
4.3.3	População	62
4.4	Definição dos grupos etários específicos	62
4.5	Processamento de dados	63
4.6	Indicadores	63
4.7	Técnicas estatísticas para o estudo de tendência	64
4.8	Considerações éticas	65
5	RESULTADOS	66
	RESULTADOS – Parte A	67
5.1	Coeficientes específicos	67
5.1.1	Coeficientes específicos de incidência de meningite por HIB para o Brasil	67
5.1.2	Coeficientes específicos de incidência de meningite por HIB, segundo regiões	68
5.1.3	Coeficientes específicos de mortalidade de meningite por HIB para o Brasil	71
5.1.4	Coeficientes específicos de mortalidade de meningite por HIB, segundo regiões	71
5.1.5	Coeficientes específicos de letalidade de meningite por HIB para o Brasil	74
5.1.6	Coeficientes específicos de letalidade de meningite por HIB, segundo regiões	74
	RESULTADOS – Parte B	80
5.2	Estudo da tendência temporal	80
5.2.1	Análise da tendência dos coeficientes específicos de incidência de meningite por HIB para o Brasil e regiões	80
5.2.2	Análise da tendência dos coeficientes específicos de mortalidade de meningite por HIB para o Brasil e regiões	81
5.2.3	Análise da tendência dos coeficientes de letalidade de meningite por HIB para o Brasil e regiões	82
6	DISCUSSÃO	102
7	CONCLUSÕES	116

8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	119
9	ANEXOS	130

1 - INTRODUÇÃO

1.1- Etiopatogenia, fatores de risco e manifestações clínicas do *Haemophilus influenzae* tipo b

1.1.1- Histórico do gênero *Haemophilus*.¹¹⁹

Em 1889, durante a primeira pandemia de influenza, Richard Pfeiffer foi o primeiro a isolar a bactéria *Haemophilus influenzae* (HI) em pacientes que foram a óbito por aquela doença respiratória e a denominou de “Pfeiffer bacillus”. Após a virada do século, o microorganismo também foi encontrado em sangue e fluido cerebroespinal de crianças com meningites. Houve muita equívoco até se descobrir um meio de cultura consistente que fosse ajustado aos fatores X e V necessários para o conhecimento da associação histórica com o vírus da influenza.

Em 1933, a etiologia viral da influenza foi descoberta, refutando qualquer engano entre a síndrome influenza e a infecção por HI. Entretanto, o nome semelhante até hoje tem causado problema de interpretação, particularmente para pessoas leigas, na tentativa de distinguir entre influenza e vacina contra HI.

Na década de 1930, Margaret Pittman definiu os dois maiores grupos de HI: os encapsulados e os não-encapsulados. Entre os encapsulados, caracterizou sorologicamente seis sorotipos distintos antigenicamente, designados de **a** até **f**, que apresentavam diferenças bioquímicas na composição orgânica da cápsula de

polissacarídeo. A autora relata que as espécies não-encapsuladas, geralmente, estavam presentes em secreções do trato respiratório superior de adultos.

Em 1933, Forhergill e Wright descreveram a idade relativa de risco da meningite por *Haemophilus influenzae* do sorotipo b (HIB), que afetava mais as crianças menores de 5 anos de idade, e notaram a relação entre o risco da doença e a ausência de anticorpos bactericidas. Mais tarde, verificou-se que a maior contribuição de anticorpos para proteção bactericida ativa era para anticorpos tipo b encapsulados adquiridos.

Mais de 50 anos se passaram, e a busca de antibióticos efetivos para o tratamento das doenças causadas por HI foi o foco das atenções. Entretanto, a morbidade e mortalidade não foram completamente eliminadas pelo tratamento, até mesmo com o diagnóstico imediato e o uso de antibióticos efetivos. Portanto, a alternativa ideal deve ser o desenvolvimento de vacinas contra HIB, que possam atuar na prevenção da doença.

1.1.2- Aspectos microbiológicos do *Haemophilus influenzae* (HI).

O HI é um pequeno cocobacilo gram negativo, pleomórfico ou filamentoso, imóvel, não esporulado, anaeróbico facultativo que requer dois fatores acessórios para crescer *in vitro*, o fator X e V. Estes fatores são a base primária na diferenciação laboratorial de HI das outras espécies de *Haemophilus*.¹¹⁹

O *Haemophilus influenzae* é uma bactéria que pode ser encapsulada (tipável) ou não-encapsulada (não-tipável).⁹ O que contribui para a patogenicidade do HI é a estrutura polissacarídea de sua cápsula.

Os *Haemophilus influenzae* (HI) encapsulados diferem na composição bioquímica da cápsula de polissacarídeo. O sorotipo b, que tem distribuição mundial, é o mais virulento e responsável pela manifestação de 95% das doenças invasivas causadas por *Haemophilus influenzae*.^{9,17,18,28,46,75,76,102,119,123,124}

A cápsula do tipo b consiste de repetidos polímeros de ribosil e ribitol fosfato (Polirobosilribitol fosfato ou PRP). Estes antígenos capsulares ocasionalmente causam doença invasiva. Espécies não-encapsuladas podem causar infecções freqüentes do trato respiratório e estruturas adjacentes, mas raramente causam infecções com bacteremia.¹¹⁹

Os *Haemophilus influenzae* (HI) encapsulados são responsáveis por doenças invasivas como: meningite, bacteremia ou septicemia, epiglote, pneumonia, artrite séptica, abscessos, pericardite, empiema, osteomielite e celulite. Em contraste, infecções mucosas como bronquite, sinusite e otite média são consideradas doenças não invasivas⁹, apesar de grande repercussão socioeconômica.¹²⁴

Os *Haemophilus influenzae* (HI) não-tipados também podem causar doenças invasivas, mas são menos virulentos que os encapsulados e raramente causam infecções sérias em crianças.

Outro importante aspecto microbiológico do HI é o desenvolvimento de resistência antimicrobiana, especialmente às sulfonamidas, sulfametaxozol e trimetropina, eritromicina, tetraciclina e penicilina. Contudo, estes antibióticos não são essenciais para a terapia. A resistência a ampicilina, relatada na década de 1970, foi importante, pois este foi o primeiro antibiótico utilizado na terapia da doença. Desde então, a resistência a ampicilina tem sido relatada entre 5 a 50% dos isolamentos em várias partes do mundo. Freqüentemente, a 3ª geração de cefalosporinas tem sido utilizada na terapia da doença invasiva.¹¹⁹

Focaccia (1996)⁴⁶ relatou que, com o advento da terapêutica antimicrobiana, a letalidade decresceu, reduzindo-se para um nível global em torno de 15 a 30%.

1.1.3 - Patogenicidade da infecção causada por *Haemophilus influenzae*.¹¹⁹

O desenvolvimento da doença por Hib deve-se a uma série de eventos, que se inicia pela exposição ao microorganismo e aquisição da infecção através da colonização de membranas mucosas. Ambas espécies: tipáveis e não-tipáveis, são consideradas parte da flora normal do trato respiratório superior. Quase todos os indivíduos são colonizados com espécies não-tipadas, enquanto que de 1% a 5% dos indivíduos não-imunizados são portadores assintomáticos do tipo b.

Entre adultos e crianças mais velhas, a taxa de portadores era baixa, porém onde um caso da doença invasiva tivesse ocorrido apresentava-se alta, variando entre 58 a 91%. Nas famílias onde um caso de doença invasiva tenha ocorrido, a taxa de colonização observada foi 60% a 70% em irmãos e 20% nos pais. Entretanto, não ficou claro se a taxa elevada de portadores entre os expostos, em população semi-fechada, foi a causa ou o resultado da doença.

Apesar da baixa prevalência de portador faríngeo (1 a 5%), a maioria das crianças começa a ser colonizada por Hib durante os primeiros anos de vida e, conseqüentemente, adquirem imunidade específica.

O tipo b pode permanecer na nasofaringe por meses e, freqüentemente, não ser eliminado pelo tratamento com antimicrobianos, que não conseguem penetrar nas secreções do trato respiratório. A relação entre o estado de ser portador e de

desenvolver doença ou imunidade não está suficientemente compreendida. Entretanto, dois fatores podem aumentar o potencial de colonização e o risco de doença invasiva: a quantidade de bactérias inoculadas e a presença concomitante de infecção viral. A doença invasiva envolve a disseminação das bactérias do trato respiratório para outros sítios do corpo.

A infecção depende da concentração de bactérias no sangue, que migram para as membranas serosas, especialmente, para as meninges ou outros sítios incluindo pulmão, cápsulas sinoviais ou pericárdio. Depois que a concentração crítica de bactérias é excedida no sangue, o HIB entra no Sistema Nervoso Central (SNC), via plexo coróide.

1.1.4- Infecção e fatores de risco para as doenças causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b.

A doença invasiva por HIB ocorre em pequena fração de pessoas infectadas. O microrganismo pode permanecer na nasofaringe por meses. Isso caracteriza o estado de portador assintomático e representa um problema de saúde pública.^{17,32,72,73,119}

A infecção é adquirida no contato em ambiente fechado, com pessoa portadora assintomática ou com doença invasiva por HIB.^{46,73} O contato em ambientes fechados com indivíduos expostos, e a aglomeração de pessoas aumentam o potencial de transmissão, provoca o risco de colonização da orofaringe e o aparecimento da doença.⁴⁶

A transmissão ocorre através do contato com gotículas e secreções da nasofaringe de um indivíduo portador ou doente. Os adultos geralmente se tornam "portadores-sãos", quando em contato íntimo com crianças doentes.⁴⁶

A passagem do microorganismo da colonização do trato respiratório para outros sítios do corpo ocorre pelo comprometimento dos mecanismos de defesa, antecedentes de infecções virais ou deficiência de resposta imunológica. Outros fatores, como a presença de refluxo, corpos estranhos e o fumo, que danificam o epitélio broncopulmonar podem também facilitar a ocorrência da doença.¹¹⁹

Existem diferenças na prevalência de fatores de risco entre as populações. O risco é aumentado por fatores relacionados à exposição, especialmente para crianças menores de 5 anos de idade, consideradas como população de risco para doença invasiva por HIB. Os fatores de risco incluem: atendimento em creches, residências com elevado número de crianças, maior densidade demográfica intradomiciliar, presença de irmãos pequenos no domicílio, grupos socioeconômicos de baixo poder aquisitivo, indivíduos com asplenia ou esplenectomizados, anemia falciforme, ou síndromes de deficiência de anticorpos, além dos contatos dentro do domicílio, ou de alguém do domicílio com crianças infectadas. O tempo de amamentação materna tem sido referido como um fator modificador da suscetibilidade.^{108,124} Os fatores socioeconômicos aparecem como determinantes da exposição de crianças ao HIB e a outros agentes infecciosos, pois contribuem para colonização e infecção invasiva por HIB e atuam como mecanismo importante na transmissão da infecção.

Infecções respiratórias, otites e otalgias freqüentemente são fatores predisponentes de meningite por HIB^{52,113}, pois a colonização bacteriana ocorre

inicialmente, nas vias aéreas superiores ou em localizações otológicas, sendo comum a presença prévia de otite média.

1.1.5- Manifestações clínicas do *Haemophilus influenzae* tipo b.

Não há como determinar precisamente a separação clínica entre doença invasiva e doença mucosa. Como exemplos, cita-se o tipo b que pode causar tanto otite média quanto sinusite, ou ainda, a pneumonia que é outra infecção causada pelo tipo b ou outras espécies não-tipadas.¹¹⁸ Em países desenvolvidos, a meningite é a manifestação mais freqüente do *Haemophilus influenzae* tipo b, enquanto que, em países em desenvolvimento, a pneumonia é a causa mais comum.¹²⁶

A mais séria manifestação de doença invasiva é a meningite, que acomete mais da metade dos casos de infecção por HIB.⁹⁴ Até mesmo com diagnóstico precoce e terapia antimicrobiana específica e efetiva, aproximadamente, 5% das crianças com meningite por HIB morrem.¹¹⁸

Segundo Slack (1998)¹⁰⁴, a infecção mais comum causada por HIB, em cinco regiões da Inglaterra foram as meningites, que predominaram entre menores de 2 anos de idade. Em crianças mais velhas, foi constatado mais casos de epiglote. Em adultos, as infecções mais comuns foram as pneumonias e bacteremias.

Entre as doenças invasivas causadas por HIB, algumas não podem ser distinguidas clinicamente de infecções causadas por outras bactérias nos mesmos locais, por exemplo: pneumonia, artrite séptica e pericardite.²⁷

Meningites e Seqüelas - Um estudo realizado na Austrália estimou que 15% das crianças australianas, que tiveram meningites, desenvolveram seqüelas e aproximadamente 40% apresentaram desordens neurológicas severas.⁵⁴

As seqüelas neurológicas acometem 15 a 30% dos sobreviventes.^{9,30,74,110,122} A freqüência de seqüelas é maior quanto menor for a faixa etária. As seqüelas em indivíduos que sobreviveram à meningite provocada por HIB podem ser importantes e permanentes. Dentre elas, destacam-se: problemas de comportamento, comprometimentos da audição e/ou visão, distúrbio ou atraso de linguagem, anormalidades motoras, convulsões, retardo mental, dificuldades de aprendizagem, desordens de apreensão, perdas no desenvolvimento e cognição, e paralisias.^{9,28} Acima de 20% dos pacientes que sobrevivem à doença invasiva ficam com seqüela permanente de perda auditiva³⁴ e, aproximadamente, 4% dos casos de meningites por HIB são fatais.⁹

Mesmo usufruindo de assistência à saúde de boa qualidade, 27% das crianças sobreviventes de meningites bacterianas apresentaram desordens intelectuais que afetaram seu desempenho acadêmico. Esta situação em países em desenvolvimento foi ainda mais grave: em Gâmbia, apenas 55% das crianças com meningite por HIB recuperaram-se completamente, e, na Colômbia, 56% dos sobreviventes desenvolveram seqüelas neurológicas. Em Bangladesh, 24% das crianças que sobreviveram às meningites bacterianas, quase certamente a maioria causada por HIB, morreram três meses após a alta. Uma incidência de seqüelas estimada acima de 30%, decorrente de meningite por HIB, sugere que aproximadamente 100.000 pacientes a cada ano seriam afetados, com a metade iniciando com perda auditiva.⁹⁵ Embora, a meningite seja a doença que mais

comumente ocasiona seqüelas neurológicas, outras doenças invasivas também as podem ocasionar.⁴⁶

Pneumonias - O HI é responsável por duas formas principais de infecção das vias aéreas inferiores que são as pneumonias e as bronquites. A pneumonia ocorre com freqüência pelo tipo **b** e a bronquite (comum nos portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC), geralmente, é provocada por formas não-encapsuladas.

As pneumonias geralmente atingem crianças entre 2 meses e 4 anos de idade. Em crianças, a pneumonia por HIB quase sempre é precedida por infecção de nasofaringe ou outras infecções de vias aéreas. Aproximadamente, em metade dos pacientes, são encontrados outros focos de infecção, como otite, faringite, epiglote, bronquiolite ou, mais gravemente, meningite. Geralmente, o quadro de evolução é mais lento, quando comparado à pneumonia pneumocócica, que é a causa mais freqüente de pneumonias bacterianas em crianças^{89,111}, podendo durar até semanas e pode complicar-se em meningite, empiema pleural ou pericardite.¹²⁰

O uso de vacinas conjugadas contra HIB e de vacina contra Pneumococos podem reduzir a freqüência de crianças com pneumonia em 1/3.⁸⁹

Em muitos casos de pneumonia pediátrica, não é possível determinar o microorganismo, pois culturas de sangue são positivas em apenas 20% dos casos e técnicas de aspirados de pulmão detectam aproximadamente 50% dos casos.⁸⁸ Em Gâmbia, um estudo de base hospitalar em que foram utilizados aspirado de pulmão e cultura de sangue, detectou que 7% das pneumonias severas foram causadas por HIB. Um estudo de base hospitalar em Beijing (China) detectou que 8% das pneumonias foram causadas por HIB.¹¹⁷ Entretanto, um estudo caso-controle no

mesmo local, sugeriu, que 21 a 26% dos episódios de pneumonia severa, naquela comunidade, foram causados por HIB em crianças com mais de 12 semanas de idade.⁸⁸ Segundo um estudo realizado em hospitais de Michigan, em que foi utilizado isolamento por cultura de secreções do trato respiratório inferior, 6% das pneumonias foram por HIB.³³ No Brasil, em dois estudos em que foram utilizados aspirados de pulmão, foram encontradas prevalências diferentes do HIB, 8% e 22%.^{45,97} A pneumonia na Ásia foi a segunda causa mais freqüente de doença invasiva por HIB. O HIB obviamente é uma importante causa de pneumonias em crianças, mas a verdadeira dimensão deverá ser avaliada em estudos futuros.^{88,95}

Otites - Otite média aguda (OMA) é um dos diagnósticos mais freqüentes em crianças. O risco anual de uma criança contrair esta doença é da ordem de 10%. O quadro clínico da OMA é bem conhecido, porém a vulgarização de seu tratamento pode modificá-lo. A criança sofre tanto dos sinais e sintomas da OMA, como também das seqüelas de infecções do ouvido médio.⁷⁷ O HI é uma bactéria freqüentemente isolada das secreções do ouvido médio de doentes com OMA, representando até 30% das bactérias patogênicas isoladas das secreções do ouvido, ressaltando que esta proporção pode variar entre 3 a 30%.⁷⁷ De todas as otites médias, 5% são causadas por *Haemophilus influenzae*, sendo que 15% destas evoluem para meningite secundária.⁴⁶

Alguns fatores predispoem ao acometimento de OMA, por exemplo, as más condições higiênico-dietéticas, o modo de alimentação e amamentação, e principalmente o período de aleitamento materno. As crianças que são amamentadas no peito por período inferior a seis meses são mais predispostas a quadros de OMA de repetição. Outros fatores, igualmente importantes são o

desmame precoce, o hábito de mamar deitado, o contato com outras crianças em creches e berçários e os poluentes atmosféricos e ambientais como o fumo.⁷⁷

Epiglottites – O HIB é a causa mais comum de epiglottite em populações não imunizadas.^{80,95,101,115} Dados epidemiológicos de epiglottite aguda de 19 países, que é a segunda manifestação mais comum de doença invasiva por HIB em países industrializados, foram avaliados desde 1970. Na Suíça, a incidência anual reportada foi alta, 30 casos/100.000 hab., em crianças de 0 a 4 anos de idade. Em Goterborg-Suécia, as epiglottites eram tão comuns quanto as meningites, apresentando uma taxa de 27 casos/100.000 hab. Em uma região da Austrália, a incidência anual de epiglottite excedeu 20 casos/100.000 hab. Na Finlândia, durante a era da pré-vacinação, as epiglottites tinham a tendência de ocorrer mais tardiamente na vida do que as meningites, apresentando uma taxa de incidência de 13,2 e 5,3 casos/100.000 hab. em crianças de 0 a 4 anos e 0 a 14 anos, respectivamente.⁹⁵

Países, com bons sistemas para transporte de emergência e cuidado intensivo, raramente apresentavam casos fatais de epiglottite e estas freqüentemente não causavam seqüelas. Os suecos analisaram uma série de 808 casos, dos quais apenas 2% haviam sido fatais e nenhuma seqüela foi observada.⁹⁵

Septicemias - Em torno de 3% dos casos de doença invasiva por HIB são septicemias. Em Israel, o HI causou 19% das bacteremias em crianças de 0 a 13 anos.^{94, 95}

Celulite e infecções osteoarticulares – As celulites causadas por HIB frequentemente aparecem em crianças maiores de 2 anos de idade.¹¹⁹ Segundo Peltola (1998)⁹⁴, a celulite representou 13 a 14% dos casos de doença invasiva por HIB. As infecções osteoarticulares representaram 5% dos casos, sendo mais freqüente a artrite séptica do que a osteomielite.

A celulite orbital pode ocasionar sérias complicações, por exemplo, perda visual, infecção intracraniana, trombose dos sinus cavernosos e morte. Entre 12% e 25% dos casos de celulite periorbital por HIB apresentarão meningite concomitantemente.⁷¹

1.2 – Epidemiologia das doenças invasivas causadas por *Haemophilus Influenzae* tipo b.

1.2.1- Aspectos epidemiológicos no mundo.

- O Hib antes do uso de vacinas conjugadas.

Em todo o mundo, o HIB causa meningite bacteriana e infecções respiratórias agudas e resulta em, pelo menos, 3.000.000 de casos de sérias doenças e 400.000 mortes a cada ano, em crianças menores de cinco anos de idade.¹²⁵

O HIB causa infecção em qualquer faixa etária. Entretanto, é um microrganismo mais importante em patologia pediátrica, pois é essencialmente patogênico na faixa etária de 3 meses a 3 anos, sendo a causa mais freqüente de

meningite bacteriana em crianças de menores de um ano de idade, em todo o mundo.^{1,36,72,73,119}

Antes da introdução de vacinas efetivas, o tipo b era responsável por mais de 95% das doenças invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* em crianças com menos de 5 anos de idade, e as meningites ocorriam em aproximadamente 2/3 destas crianças.⁹

Estima-se que 85% das doenças invasivas por HIB ocorram em crianças menores de cinco anos de idade.^{18,76,81,98,102,124} Segundo Funkhouser (1991)⁴⁹, mais de 80% dos HI isolados de pacientes com bacteremia eram do tipo b, sendo este, também, responsável por 20% a 60% das meningites bacterianas. O HIB é encontrado na nasofaringe de 1% a 4% dos indivíduos.¹¹³

Dados obtidos de 21 estudos realizados entre 1970 e 1990, que juntos somaram um total de 3.931 pacientes, revelou que 90% das infecções invasivas por HIB manifestaram-se como seis entidades clássicas, que são: meningite, pneumonia invasiva ou bacterêmica, epiglote, septicemia, celulite e infecções osteoarticulares (mais freqüentemente artrites do que osteomielites). Outras manifestações clínicas do HIB constituem 3% do total, e os casos multifocais foram diagnosticados em 6%. As meningites representaram 52% das doenças invasivas por HIB.⁹⁵

No mundo, é considerável a morbi-mortalidade provocada por HIB. A incidência de meningite, em menores de 5 anos de idade, antes da introdução da vacina, foi estimada nos Estados Unidos em 50 a 65 casos/100.000 hab.; na Índia em 39 casos/100.000 hab.; na China em 2,7 casos/100.000 hab.; e em refugiados vietnamitas em 43 casos/100.000 hab. Na Europa, a incidência variou entre 20 a 60 casos/100.000 hab.⁹⁵

Em análises realizadas em mais de 100 artigos de 25 países do continente asiático, entre 5.172 casos de meningites bacterianas com definição etiológica, 34% foram causadas por HIB, 23% por pneumococo, 14% por meningococo, e 29% por outras bactérias. Verificou-se ainda que o HI nem sempre havia sido tipado, mas quando o foi, o sorotipo b foi identificado com mais frequência.^{94,95}

Em cinco regiões da Europa, durante a era da pré-vacinação, a maioria (83%) dos casos de doença invasiva por HI foram causados pelo tipo b, com 89% dos casos entre crianças com menos de 5 anos de idade.¹⁰⁴

Nos Estados Unidos, 44% das meningites em menores de 5 anos de idade foram causadas por HIB antes do uso de vacinas conjugadas. Um estudo realizado no Uruguai verificou que, entre os casos de meningite por HIB, 70% ocorreram em crianças entre 1 e 11 meses de idade, e 97% em crianças com menos de 5 anos.⁹⁸

Nos Estados Unidos, a incidência anual de meningite causada por HIB, em crianças de 0 a 4 anos, foi em média de 50 a 60 casos/100.000 hab. avaliada antes da introdução da vacinação. Esta incidência foi duas vezes maior que a média no período de pré-vacinação na Europa que apresentou 23 casos/100.000 hab. Entretanto, a taxa na Europa foi semelhante à América do Sul, Ásia, e Oceania, apresentando uma incidência anual de meningite por HIB acima de 20 casos/100.000 hab.⁹⁵

Entre os países com taxas menores que 20 casos/100.000 hab. estão incluídos o Uruguai, Hong Kong, Japão, Arábia Saudita e Qatar. Recentemente, um estudo de base hospitalar estimou, para as Filipinas e Índia, altas taxas de meningite por HIB, sendo de 95 e 50 a 66 casos/100.000 hab., respectivamente, em crianças de 0 a 4 anos. Entretanto, na Ásia, as diferenças existentes entre regiões deste amplo continente merecem destaque, por exemplo, o HIB foi responsável por 50%

dos casos de meningites bacterianas em crianças de St. Pittsburg, e, nas cidades ao leste, ter sido em proporção inferior, como 31% em Moscou, 36% em Ekathenburg e 30% na Sibéria.⁹⁵

Entre a população nativa do Alaska, norte do Canadá e centro e norte da Austrália, a incidência anual em crianças de 0 a 4 anos excedeu 150 casos/100.000 hab., sendo considerada alta.⁹⁵

A incidência mais alta de meningite foi relatada para o distrito do Keewatin/Canadá, onde se obteve uma taxa de 530 casos/100.000 hab. Taxas anuais excedendo 200 casos/100.000 hab. foram, também, observadas no Alaska, em arborígenes australianos, nativos americanos e população negra nos Estados Unidos. Ao contrário do esperado, as taxas de incidência para o Senegal/África foi de 72 casos/100.000 hab., comparáveis às médias dos coeficientes obtidos durante o período da pré-vacinação nos Estados Unidos.⁹⁵

Ruocco (1999)⁹⁸ verificou que a incidência de meningite por HIB foi de 15,6 casos/100.000 hab., em menores de 5 anos de idade no Uruguai, sendo que, após a vacinação, a incidência declinou para 0,03 casos/100.000 hab., ou seja, uma taxa 520 vezes menor que a anterior.

Informações sobre a incidência da doença são encontradas em maior proporção na literatura do que informações sobre a mortalidade e a letalidade de meningites por HIB. Entre os estudos sobre mortalidade, Howard (1992)⁶⁰ relatou uma taxa de mortalidade de 2 a 8 óbitos/100.000 hab. Ruocco (1999)⁹⁸ encontrou uma letalidade de 9,1% de meningites por HIB, em estudo realizado no Uruguai.

- O HIB depois do uso de vacinas conjugadas

Nos Estados Unidos, a incidência de todas as doenças invasivas por HI em crianças menores de 5 anos de idade, segundo o Center of Disease Control and Prevention (CDC), declinou 96%, passando de 41 casos/100.000 hab. em 1987, para 1,6 casos em 2000. De 1989 para 2000, houve uma redução de 99% das doenças invasivas por HIB em crianças com menos de 5 anos de idade, o que só foi possível devido à utilização de vacinas conjugadas entre crianças. Dados provenientes de localidades com vigilância epidemiológica ativa, sugerem, que a taxa esperada de doença invasiva causada por HI não-tipados deva ser menor que 1 caso/100.000 hab. em crianças menores de 5 anos de idade.⁹

Segundo Enders (2000)⁴², a incidência média anual de meningites por HI declinou 96%, passando de 2,4 casos/100.000 hab. no período da pré-vacinação para 0,1 casos por 100.000 hab. depois que Winsconsin/Madison obteve 90% de cobertura vacinal contra HIB, no período de 1994 a 1997. A meningite por HIB declinou acentuadamente em todos os grupos etários, assim distribuídos: 96% em crianças menores de 1 ano, 99% em crianças de 1 a 4 anos, e 5 a 9 anos, e 46% na faixa etária de 10 anos ou mais.

Segundo Slack (1998)¹⁰⁴, na Inglaterra, durante o período de pré-vacinação, a maioria dos casos de doença invasiva por HI era causada pelo tipo b. Mais de 89% dos casos ocorriam em crianças menores de 5 anos, e a doença mais comum era a meningite. Desde a introdução da vacina conjugada na rotina, a taxa de ataque anual para crianças menores de 5 anos de idade diminuiu em 16 vezes. Segundo o autor, esta redução na magnitude da doença foi similar à encontrada em outros países que introduziram a vacinação contra HIB na rotina.

1.2.2- Aspectos epidemiológicos no Brasil

-O HIB antes do uso de vacinas conjugadas

No Brasil, considerando as meningites bacterianas, as causadas por HIB foram as mais freqüentes em menores de 1 ano de idade e a segunda causa em menores de 5 anos de idade.^{47,81,113}

A meningite por HIB é uma doença endêmica, porém não causa epidemias, ainda que possam ocorrer conglomerados de casos, por exemplo, em creches.¹⁷ Esta meningite ocorre durante todo o ano, com aumento sazonal nas épocas de frio e predomina em climas temperados.^{18,46,81}

Entre 1983 e 2002, foram notificados 23.921 casos de meningite por HIB, dos quais 10.524 (43,99%) em menores de 1 ano e 9.269 casos (38,75%) em menores de 5 anos.²² O conhecimento da real situação epidemiológica da meningite por HIB é restrito no Brasil, pois existem algumas controvérsias nos dados disponíveis de algumas Unidades da Federação quando consultados em fontes diferentes, além dos problemas existentes nos sistemas de informação e notificação compulsória.

O HIB, no País, foi o principal causador de meningite bacteriana no primeiro ano de vida, sendo que a maior parte dos casos ocorreu dos 3 aos 11 meses de idade, com destaque para o segundo semestre de vida^{17,44,81} e a segunda causa de meningites bacterianas em menores de 5 anos de idade. Entre 1987 e 1991, a incidência em crianças menores de 1 ano de idade foi de 17,7 casos/100.000 hab., e, na faixa etária de 1 a 4 anos, foi de 4,8 casos/100.000 hab.¹⁷ Após 1990, foram notificados, por ano, cerca de 1.500 casos, o que representa aproximadamente 5% do total das meningites notificadas.¹⁷ No período entre 1990 e 1995, a taxa de

incidência, no Brasil, oscilou entre 14,4 e 23,4 casos/100.000 em menores de 1 ano, e 2,9 a 4,8/100.000, na faixa etária de 1 a 4 anos.

No Brasil, no período entre 1990 e 1999, a incidência anual média de meningite por HIB em crianças menores de 1 ano e menores de 4 anos, foi respectivamente de 22,3 e 8,8 casos/100.000 hab. A letalidade nestes grupos foi de 19,9% e 17,1%, respectivamente.¹²⁷

Em 1991, para algumas Unidades da Federação, na faixa etária de menores de 1 ano de idade, as taxas de incidência foram aproximadamente de 50 casos/100.000 hab. (Distrito Federal 57, 4 casos/100.000 hab.; Paraná 46, 9 casos/100.000 hab.; Rio de Janeiro 44, 3 casos/100.000 hab.). A incidência foi crescente em Minas Gerais, com aumento de 9 para 24 casos/100.000 hab., em menores de 1 ano de idade, entre 1993 e 1997, sendo que 42,0% e 87,3% dos casos de meningite por HIB ocorreram em menores de 1 ano e menores de 5 anos, respectivamente.⁸¹

No Estado de São Paulo, antes da vacinação, o HIB esteve relacionado a 8,5% dos casos de meningites bacterianas notificados, sendo que 92% em crianças menores de 5 anos e 69,5% em menores de 2 anos. A letalidade oscilou em torno de 17%.⁴⁶ O HI foi a segunda causa mais comum de meningite em menores de 5 anos de idade. A taxa de incidência anual média de meningite causada por HI foi entre 11,4 casos/100.000 hab. de 1989 a 1995.²⁹

Foi analisada a distribuição de sorotipos e biótipos e a resistência antimicrobiana das doenças invasivas por HIB, de amostras coletadas em diferentes estados brasileiros, no período entre 1990 e 1999, perfazendo um total de 3.204 casos de doença invasiva por HIB. Neste estudo, 90% das amostras foram de crianças menores de 4 anos de idade e 88% do material colhido foi de fluido

cerebroespinhal. O tipo **b** foi o tipo isolado com mais freqüência em 97,8% dos testes. O tipo **a** representou 0,5% e os não-tipados somaram 1,5%.¹²⁷

No Brasil, o número de casos é considerado baixo, quando comparado aos países desenvolvidos. Isso pode estar relacionado às dificuldades da rede de serviços de saúde em fazer o diagnóstico etiológico das meningites.⁹⁶

A taxa de incidência de meningite por HIB pode ser maior, considerando-se que, entre 1990 e 1999, a proporção de meningites sem especificação de etiologia, nas macrorregiões, variou entre 5,4% e 30,9%, em relação ao total das meningites notificadas no país⁸³, o que pode subestimar a incidência das meningites por HIB.

Informações sobre a mortalidade por HIB são encontradas em menor freqüência na literatura mundial e brasileira. No Estado de Minas Gerais, a taxa de mortalidade, encontrada em menores de 1 ano de idade, variou de 2 a 5 óbitos/100.000 hab., no período entre 1993 e 1997.⁸¹

A letalidade foi elevada e oscilou entre 11% e 35%, em menores de 1 ano de idade; variou em torno de 20% na faixa etária de 1 a 4 anos, segundo análises realizadas nos Estados do Paraná, Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais, após 1990.⁸¹

No Estado de Minas Gerais, as taxas de incidência, mortalidade e letalidade, para meningite em menores de 5 anos de idade foram inferiores às dos outros estados analisados, mas foram semelhantes às do Brasil como um todo. No entanto, as taxas de incidência em Belo Horizonte e região Metropolitana, em menores de 1 ano de idade, assemelharam-se às dos outros estados analisados, indicando que o risco da doença em Minas Gerais, provavelmente, não é menor que os dos demais estados analisados. Se a proporção de HIB entre os casos de meningite bacteriana com etiologia não especificada fosse a mesma que entre aqueles com etiologia

especificada, o total de casos aumentaria de 720 para 1.161, no período entre 1993 e 1997. Neste mesmo período, foram estimados 4.000 casos de pneumonia por HIB, indicando que a vacinação poderia ter evitado 5.161 casos de doença invasiva. As aproximações do número real de casos indicavam que a relação custo-benefício poderia ser favorável com a introdução da vacina contra HIB no Programa Nacional de Imunização.⁸²

No período entre 1989 e 1995, foram realizados 391 exames que isolaram o HI do fluido cerebrospinal de pacientes hospitalizados em São Paulo, sendo a maioria referente a crianças menores de 5 anos de idade. Deste total, 9,75% apresentou resistência a ampicilina e cloranfenicol. A resistência a estes antibióticos, particularmente à ampicilina, tem limitado o seu uso na rotina em várias partes do mundo, ocasionando como resultado a opção terapêutica de cefalosporinas de 3ª geração.⁴⁴

A Tabela 01 contém a distribuição dos percentuais de meningite por HIB no período entre 1983 e 2002 para o Brasil, segundo as faixas etárias, onde se observa que 82,74% dos casos de meningite por HIB ocorreram em crianças menores de 5 anos de idade.

Tabela 1 - Distribuição porcentual dos casos registrados de meningites por HIB, segundo as faixas etárias, Brasil, 1983-2002.

Faixa etária	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 e +	Ign
%	43,89	38,75	5,34	1,72	0,82	0,99	0,79	0,38	0,34	0,24	0,10	0,02	6,52

Fonte: FUNASA/MS, 2003.

- Cobertura vacinal do HIB no Brasil.

A introdução da vacina contra HIB no PNI ocorreu em agosto de 1999, e, naquele ano, as coberturas vacinais para o Brasil e macrorregiões foram baixas, mesmo considerando um período de 5 meses. Para a maioria das regiões, ocorreu aumento progressivo e considerável da cobertura vacinal até o ano de 2001. As coberturas mais baixas foram observadas nas regiões Norte e Nordeste (Tabela 02).

Tabela 2 - Cobertura vacinal (%) do *Haemophilus influenzae* tipo b, para menores de 1 ano de idade, segundo macrorregiões brasileiras, 1999-2002.

Regiões	1999	2000	2001	2002
Norte	2,08	75,10	80,79	35,33
Nordeste	2,67	69,29	87,25	37,58
Sudeste	5,89	132,99	96,78	37,21
Sul	1,98	98,79	95,56	38,19
Centro-Oeste	21,45	89,58	99,94	45,31
Total	5,09	99,80	92,28	37,83

Fonte: www.datasus.gov.br/Informacoes em saúde/Imunização, acessado em 10/02/2004.

Segundo o Anuário Estatístico de Saúde¹⁹, a cobertura vacinal no primeiro ano de vida para o HIB foi de 85,61% para o Brasil como um todo, 69% na região Nordeste, 97% na Sudeste, 98% na Sul e 90% na Centro-Oeste, demonstrando que a cobertura vacinal não é uniforme no território brasileiro.²¹

1.3- Proteção específica contra doença invasiva causada por *Haemophilus influenzae* tipo b.

1.3.1- Aspectos preventivos.

As vacinas atualmente disponíveis contra HIB são eficazes e podem interromper a circulação do microorganismo na comunidade, pois reduzem a incidência de infectados, interferindo no ciclo da infecção. Além de ter um efeito direto nos indivíduos imunizados, a vacinação diminui a prevalência de portadores sãos e, conseqüentemente, ocorrerá a prevenção de pneumonias e outras doenças causadas por HIB, devido à diminuição da quantidade de microrganismos circulantes no ambiente, reduzindo os danos produzidos pela doença.

Há também que se considerar outras formas de prevenção como, a quimioprofilaxia dos contatos; a imunização passiva por meio de imunoglobulina; o aleitamento materno e a transferência de anticorpos transplacentários de gestantes imunizadas.¹¹⁹

1.3.1.1- Vacina de polissacarídeo Poliribosilribitol fosfato (PRP).

A primeira vacina avaliada para prevenção da doença por HIB foi a de polissacarídeo purificado (PRP) licenciada nos EUA em abril de 1985, para o uso em crianças em idade pré-escolar. Esta vacina não era imunogênica para crianças de 18 a 24 meses, estando a resposta imunológica relacionada à idade. Entretanto,

vacinas de polissacarídeo purificado estão entre as mais seguras de todas as vacinas.¹¹⁹

Em janeiro de 1988, a vacina de polissacarídeo purificado foi substituída pela primeira vacina conjugada com proteína diftérica (PRP-D).^{30,119}

1.3.1.2- Vacina conjugada: PRP mais proteína carreadora.

A partir de 1987, após o surgimento de vacinas conjugadas, 38 países incluíram, gradativamente, a vacinação contra HIB na rotina.

Hoje existem quatro vacinas conjugadas contra HIB com PRP mais proteína carreadora, que diferem entre si no tamanho do polissacarídeo, no tipo de proteína carreadora, no tipo de *linkage*, bem como no tipo de resposta imune induzida.¹¹⁹

Todas as vacinas conjugadas anti-HIB, avaliadas para a comercialização, são de boa qualidade, ou seja, possuem alta eficácia e baixa frequência de eventos adversos. A World Health Organization (WHO) tem encorajado a introdução destas vacinas no mundo. Entretanto, devido às diferenças epidemiológicas, prioridades em saúde e capacidade econômica, sua introdução nos programas de imunização ocorrem em diferentes épocas.¹²⁶

Atualmente, estão licenciadas quatro tipos de vacinas conjugadas contra HIB (PRP-HbOC ou PRP-CRM₁₉₇, PRP-OMP, PRP-T e PRP-D). Destas, três possuem maior eficácia na infância, ou seja, em menores de 18 meses de idade, sendo elas: PRP-HbOC ou PRP-CRM₁₉₇, PRP-OMP, PRP-T. A vacina conjugada com proteína diftérica (PRP-D) possui menor eficácia em crianças menores de 18 meses de idade; devido a isto, o seu licenciamento não tem sido permitido em vários países.¹²⁶ Todos

os conjugados são altamente seguros e não interferem na imunogenicidade, quando aplicados simultaneamente com outras vacinas.^{40,56,126}

A eficácia da vacina está relacionada à idade da criança e ao número de doses aplicadas.¹¹⁸ De modo geral, a aplicação de duas ou mais doses da vacina conjugada confere 86% de eficácia.⁶⁴ A primeira vacina conjugada foi a PRP-D, licenciada em 1987 na Finlândia, cuja eficácia com três doses foi de 83% e com quatro doses de 94%. Outro estudo foi conduzido ainda na Finlândia, em 1988, com a vacina PRP-D, e, no qual, a eficácia com uma, duas e três doses foi, respectivamente, 47%, 87% e 100%.

Em 1990, no Norte da Califórnia, foi testada a eficácia da vacina PRP-HbOC ou PRP-CRM₁₉₇, cuja eficácia com uma, duas e três doses foi, respectivamente, 95%, 100% e 100%. Em 1992, no Sul da Califórnia, três doses da vacina PRP-HbOC produziram eficácia de 92,5%; duas doses, 90% e, uma dose produziu 73,3% de eficácia. Em 1990, no Arizona, duas doses da vacina PRP-OMP conferiram 93% de eficácia. Em 1993, no Reino Unido, foi obtida uma eficácia de 95% com três doses da vacina PRP-T.⁵⁶

Na Europa, Canadá, EUA, Austrália e Nova Zelândia, a introdução da vacinação como rotina causou o desaparecimento da doença poucos anos após a sua introdução. A incidência da doença invasiva em 25 anos declinou de 41 casos/100.000 hab. para 1,6 casos, nos EUA, entre 1987 a 1997.^{95,127}

Aproximadamente, quinze anos se passaram, após o licenciamento da primeira vacina conjugada contra o HIB e a eficácia das vacinas conjugadas continua sendo testada. As vacinas conjugadas têm reduzido, com sucesso, a incidência de HIB e, em muitos países, eliminado a doença.^{56,119,125} A capacidade da vacina em reduzir a doença ocorre devido à eliminação do estado de portador da

bactéria na orofaringe, em populações bem imunizadas. Dessa forma, propicia a ausência de exposição à bactéria em crianças, inclusive naquelas não-imunizadas.⁸⁷

Após o uso de vacinas conjugadas nos Estados Unidos, desde 1988, o número de casos relatados de doença invasiva por HIB foi reduzido em 99%, nas crianças menores de 5 anos de idade. Entretanto, dados da vigilância epidemiológica indicaram que a circulação do HIB continua, e estão incluídas, entre as crianças susceptíveis, aquelas que não completaram o esquema vacinal ou não foram vacinadas.³²

1.3.2- O uso de vacinas conjugadas no Brasil.

A imunização constitui objeto de interesse, por prevenir casos e seqüelas de doenças infecto-contagiosas e impedir o sofrimento de crianças e seus familiares, além de reduzir a disseminação de doenças.

O custo elevado da vacina contra HIB e a escassez de informações epidemiológicas sobre as doenças causadas por este agente etiológico em países em desenvolvimento, dificulta a introdução da vacina na rotina de imunização de diversas regiões.¹²⁴

O custo por dose da vacina conjugada contra HIB, parece variar de acordo com a região, segundo a World Health Organization é de quatro a sete dólares americanos.¹²⁵ Levine⁷⁴ apontou que o custo das três doses de vacina conjugada é de US\$10,50. Entretanto, alguns autores, como Clements³⁶, Hussey⁶¹, Souza¹⁰⁵ e Battaglin⁸, demonstraram que os benefícios alcançados superam os custos com a implantação da vacina na rotina de imunização infantil.

No Brasil, a vacina contra HIB foi recomendada pelo Comitê de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria desde 1997. A vacina foi incluída na rotina do Programa Nacional de Imunização, no segundo semestre de 1999. O Comitê Organizador do Programa Nacional de Imunização, órgão pertencente ao Centro Nacional de Epidemiologia da Fundação Nacional de Saúde, após discussão junto ao Comitê Técnico Assessor em Imunizações do Ministério da Saúde, incluiu, no Calendário Básico de Vacinação, a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada com a proteína CRM₁₉₇ Diftérica (PRP-HbOC ou PRP-CRM₁₉₇), direcionada para a população brasileira mais suscetível, ou seja, crianças entre 2 a 23 meses.¹⁸ A partir de junho de 2001, a faixa etária foi expandida para menores de 4 anos. O esquema vacinal utilizado é de 3 doses para os menores de 1 ano e dose única para os maiores de 1 ano de idade.

Na Europa, Estados Unidos e Canadá, a vacinação reduziu em mais de 95% o número de casos de meningites por HIB, em menos de 5 anos. Portanto, espera-se um decréscimo progressivo do número de casos de todas as doenças invasivas por HIB após a introdução da vacinação no Brasil.

1.3.3- Programa Nacional de Imunização (PNI).

A imunização é o melhor meio de prevenção e controle de doenças infecto-contagiosas, principalmente, por evitar complicações e seqüelas que poderiam ocorrer devido à doença. A erradicação de doenças transmissíveis por via oral só é possível por meio de imunização, com coberturas vacinais satisfatórias. Considerando os transtornos e agravos à saúde e os custos acarretados por estas

doenças ao sistema de saúde, torna-se prioritário o monitoramento destas doenças e a introdução de novas vacinas no calendário de imunização.

O PNI visa contribuir para o controle ou erradicação das doenças infecto-contagiosas e imunopreveníveis, mediante imunização sistemática da população. O programa foi formulado em 1973, a partir de uma proposta básica elaborada por técnicos do Departamento Nacional de Profilaxia e Controle de Doenças e renomados sanitaristas e infectologistas. O PNI é parte integrante do programa da Organização Mundial de Saúde (OMS), com o apoio técnico, operacional e financeiro da UNICEF e contribuições do Rotary Internacional e do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD).²⁴

A gestão do PNI compete à Coordenação de Imunizações e Auto-suficiência em imunobiológicos (CIAIM) do Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI) da Fundação Nacional de Saúde.²⁴

Ao completar 27 anos, em agosto de 2000, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) tem motivos para comemoração, pois há quase onze anos, no Brasil não se registra casos novos de paralisia infantil. A Fundação Nacional de Saúde sinaliza que o Brasil já atingiu os patamares de imunização de países desenvolvidos.¹⁹ De um modo geral, a cobertura vacinal em menores de 1 ano alcançou 94,7% em 1999, enquanto que, atingia somente 40% das crianças em 1978.¹⁹ Entretanto, a cobertura vacinal não é homogênea entre os estados e municípios, e nem entre as vacinas incluídas no calendário básico de vacinação infantil.

O país tem alcançado 100% de cobertura vacinal contra tuberculose em menores de 1 ano, desde 1995. Assim como tem alcançado coberturas médias de

98% contra sarampo; 94% contra difteria, coqueluche e tétano; e de 98% contra poliomielite.²⁰

Entre 1995 e 2000, a Fundação Nacional de Saúde disponibilizou 1,6 bilhões de doses de vacinas à população, sendo que os investimentos no setor de imunização passaram de R\$ 214 milhões em 1995, para R\$ 329 milhões em 2000, representando 54% de acréscimo.¹⁹

O investimento na aquisição de imunobiológicos passou de R\$ 60 milhões, em 1995, para R\$ 234 milhões, em 2000, representando um acréscimo de 290%. Este acréscimo se deve à incorporação de vacinas de custo mais elevado¹⁹, como por exemplo, vacinas contra Hepatite b e *Haemophilus influenzae* tipo b.

Atualmente, estão sendo disponibilizadas à população brasileira vacinas contra treze doenças. As vacinas que são oferecidas no Programa Nacional de Imunização (PNI), e que fazem parte do calendário básico de vacinação infantil, são: tríplice viral (MMR), Tríplice bacteriana (DPT), anti-Sarampo, BCG, anti-Poliomielítica oral, contra Hepatite b e contra Febre amarela. No segundo semestre de 1999, foi incluída a vacina contra HIB, que é a mais cara entre as utilizadas no programa de vacinação infantil. Em meados de 1999, o custo por dose da vacina conjugada era de aproximadamente três dólares americanos. Este fato contribui para que muitos países hesitem em alocar recursos para a introdução desta vacina na rotina. Em 2002, a vacina custava aproximadamente U\$ 1,00 por dose para o governo brasileiro.

A vacina contra HIB, além de proteger contra meningite, protege também contra pneumonia, que é um grande problema de saúde pública em países em desenvolvimento. A vacinação reduz o número de portadores de HIB na nasofaringe, reduzindo conseqüentemente as doenças invasivas causadas por HIB na população.

Porém, a sua via de aplicação é injetável e o local de aplicação é no vasto lateral da coxa, fatores que dificultam a adesão das crianças ao esquema, pois as crianças menores de um ano de idade recebiam três vacinas injetáveis (Tríplice bacteriana, anti-Hepatite b e anti-HIB) de uma vez. A vacinação na coxa não era culturalmente aceita no país, pois era uma via de aplicação muito pouco utilizada até 1998 com a implantação da vacina contra Hepatite b no Programa Nacional de Imunização. No final do ano 2000, foi introduzida na rotina a vacina tetravalente, em substituição à vacina tríplice bacteriana que agora incorpora a vacina contra HIB, o que representa um ganho para as crianças, com redução do número de aplicações intramusculares em um só dia.

Os problemas mais comuns enfrentados no setor de imunização são: **a)** esquemas incompletos que causam risco à criança, pois não conferem proteção; **b)** falta de conhecimento dos profissionais de saúde e da comunidade sobre as doenças prevenidas pelas vacinas e sobre as complicações e seqüelas que estas doenças podem causar; **c)** a quantidade de vacinas injetáveis aplicadas no mesmo dia na criança, pois dificulta a adesão ao esquema de vacinação; **d)** escassez de educação continuada aos profissionais da área, por exemplo, em “sala de vacina”.⁸¹

1.4- Sistema de Informação em Saúde no Brasil.¹⁷

Desde 1992, o Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI) tem desenvolvido uma política de estímulo ao uso da informação e da informática, de maneira descentralizada, como subsídio à implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) no

país. Com este propósito, foram adotadas iniciativas junto aos Estados e municípios, visando à descentralização do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), Sistema Nacional de Agravos Notificáveis (SINAN) e Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC). O CENEPI também tem financiado cursos de informação, epidemiologia e informática, e divulgado os programas EPI-INFO e EPI-MAP.

Este processo tem avançado, particularmente, a partir da implantação da Norma Operacional Básica (NOB) do Sistema Único de Saúde (SUS) 01/96, que instituiu a transferência de recursos para o desenvolvimento de atividades na área de epidemiologia, bem como o Índice de Valorização de Resultados (IVR) para o aporte de recursos adicionais a estes níveis do sistema. O objetivo foi incentivar a obtenção de impacto positivo sobre as condições de saúde da população, segundo critérios para a composição do IVR, e entre esses critérios, destacam-se a implantação ou implementação dos Sistemas de Informação (SIM, SINASC, SINAN e Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização -SIPNI).

Esta iniciativa estimulou as Secretarias Municipais de Saúde a se capacitarem rapidamente para o gerenciamento e operacionalização dos quatro sistemas de informação nacionais, que coletam dados essenciais para o processo de decisão/ação, o que coloca uma melhor perspectiva para o desenvolvimento dos sistemas locais, e, conseqüentemente, para o aperfeiçoamento da vigilância epidemiológica no país.

O SUS tem como premissa básica, a reestruturação do Sistema de Informação em Saúde, que possibilite análise da situação de saúde no nível local, considerando-se as condições de vida da população no processo saúde-doença.

Deve-se ressaltar ainda, a necessidade de integração dos bancos de dados e uma maior dinamização da vigilância epidemiológica, através da utilização dos

sistemas nacionais de informações, como pré-requisitos para o desenvolvimento de uma política integrada de informação e informática para o SUS.

1.5- Vigilância Epidemiológica das meningites e fluxo das informações.

1.5.1- Vigilância epidemiológica das meningites no Brasil.

As meningites encontram-se sob vigilância de saúde pública, implementada pelo Ministério da Saúde, a partir da epidemia de doença meningocócica ocorrida no país nos anos de 1972 – 76, quando a incidência atingiu 30,7 casos/100.000 hab. O Sistema Nacional de Vigilância das Meningites existe, oficialmente, desde 1975.

Entre as prioridades da vigilância epidemiológica destacam-se as meningites de causas infecciosas, com ênfase em algumas etiologias: Doença Meningocócica (*Neisseria meningitidis*); Meningite por *Haemophilus* (*Haemophilus influenzae* tipo b); Meningite Pneumocócica (*Streptococcus pneumoniae*) e Meningite Tuberculosa (*Mycobacterium tuberculosis*).

A porcentagem de casos de meningites bacterianas com etiologia não especificada é de aproximadamente 1/3 do total, o que aponta para uma limitação importante na vigilância das meningites.

Atualmente, a meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b é objeto de interesse crescente, devido à incidência e gravidade, além das subseqüentes seqüelas e potencial de controle por meio de uma imunização eficaz. Outras formas da doença invasiva por HIB como pneumonias, para as quais, a vacina tem hoje,

eficácia já demonstrada, não são monitoradas pelo atual sistema de vigilância das doenças de notificação compulsória.

1.5.2- O fluxo das fichas de investigação e da notificação dos casos de meningites.¹⁵

Em todo o território nacional, as notificações de casos novos de meningites são obrigatórias, realizadas em fichas padronizadas e preenchidas pelos profissionais de saúde nas Instituições de Saúde onde a doença é diagnosticada ou tratada. Posteriormente, as fichas de notificação são encaminhadas à Secretaria Municipal de Saúde, onde são consolidadas e encaminhadas a Secretaria Estadual de Saúde (SES).¹⁵

Atualmente, as notificações dos casos de meningites são realizadas no nível local e consolidadas nas Secretarias Municipais de Saúde, sendo, a seguir, encaminhadas às respectivas Diretorias de Ações Descentralizadas de Saúde (DADS), onde são digitadas em *software* específico e enviadas às Secretarias Estaduais de Saúde, por processo *on line*. As Secretarias Estaduais de Saúde consolidam os dados das DADS que são enviados, também por processo *on line*, para a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

1.5.3- O Sistema de Informação para os casos de meningites no Brasil.^{17,83}

A rotina de notificação dos casos suspeitos de meningites, das Unidades Federadas para o nível nacional ocorria por meio de um Boletim Epidemiológico mensal, de forma agregada, contendo 13 variáveis. Constatou-se que os dados nas Unidades Federadas eram consolidados em bancos de dados próprios (paralelos), havendo uma diferença marcante entre o número de casos dos bancos paralelos com o do nível central do Ministério da Saúde.

Com o objetivo de solucionar este problema e com o intuito de consolidar os dados de meningite, em nível nacional, foi criado, em 1993, o *software*, “MEN – Informações sobre Meningites”. Este software permitiu a conversão dos 27 bancos paralelos estaduais, desde 1983, para o formato único do MEN.

Posteriormente, alguns critérios foram estabelecidos, chamados “critérios diagnósticos” referentes, principalmente, aos exames laboratoriais que norteavam o diagnóstico. Estes critérios mantêm uma relação hierárquica entre si, a partir dos quais instituiu-se uma crítica para os campos de digitação promovendo a padronização dos dados consolidados no sistema.

Possíveis correções na digitação e, incompatibilidade de dados eram efetuados, ficha a ficha, nos setores de Vigilância Epidemiológica dos Estados (nível central), o que originou a formação de um grupo técnico que passou a ser responsável pela revisão das fichas. Essa atividade centralizada, tornou-se entretanto, um empecilho para a confirmação dos casos de meningites no nível local.

Em 1990, foi concebido e desenvolvido pelo Centro Nacional de Epidemiologia, um *software* para informatização de doenças de notificação compulsória, denominado Sistema Nacional de Agravos Notificáveis (SINAN), com o objetivo de coletar e processar dados sobre agravos de notificação, sendo

implantado paulatinamente pelas Unidades Federadas após 1994.¹⁷ Inicialmente o SINAN foi estruturado na versão DOS.

O SINAN foi elaborado para ser operacionalizado a partir das Unidades de Saúde, com o intuito de racionalizar o processo de coleta e transferência de dados.¹⁷ O engajamento ao novo sistema até 1997 era opcional, o que representava uma dificuldade adicional para a consolidação de dados, já que havia fontes de informação que apresentavam tabelas de opções diferentes para a mesma categoria.

Sendo assim, o MEN foi desativado e os dados referentes ao período entre 1983 e 1997 foram digitados em planilhas do Excel para que não houvesse perda de dados da série histórica de meningites.

O SINAN e o MEN estão diretamente relacionados, visto que, a fonte de dados de ambos é proveniente das Fichas de Investigação Individual de doenças e agravos de notificação compulsória, padronizadas pelo Ministério da Saúde em todo território nacional.

Na versão (1.3) do SINAN, o sistema permitia até oito opções de etiologias, sendo que a doença meningocócica, por solicitação dos Estados, já estava dividida nas três formas clínicas: meningococemia, meningite meningocócica e meningite + meningococemia. Não havia campo para digitação de agentes etiológicos como o *Haemophilus* e *S.pneumoniae* e opção para a meningite viral.

A manutenção física do sistema SINAN só começou a ser incrementada a partir de 1998, e, neste mesmo ano, tornou-se obrigatório para a notificação e investigação das enfermidades imunopreveníveis.

No primeiro semestre de 1999, a equipe técnica do SINAN passou a contar com uma equipe de analistas e programadores contratados que passaram a dedicar-

se exclusivamente à recuperação e modernização deste sistema. Foi necessária a criação de várias versões para sanar todos os erros operacionais do sistema.

Inicialmente, incluíram-se as opções para as meningites por *Haemophilus influenzae* tipo b (item 09) e *Streptococcus pneumoniae* (item 10) de maior importância epidemiológica, no momento. Frente aos casos de reações adversas para algumas vacinas, como a tríplice viral e contra febre amarela, foi necessário incluir também um item específico para vírus vacinais. Assim, criou-se o item 11 - meningite pós-vacinal, para a captação das meningites associadas às vacinas.

Foi criada uma nova versão do SINAN, denominada 4.5. Nesta versão, existe a disponibilidade para o item 08, de uma tabela para as meningites de outras etiologias (MOED), além das outras opções já existentes na versão anterior.

Existia dificuldade para captar a informação sobre outros agentes etiológicos, principalmente em relação aos fungos e outras bactérias invasivas. Foram incluídas outras categorias de importância epidemiológica, passando de 11 para 35 opções.

Após a versão 4.5, foram realizadas algumas alterações com o objetivo de aperfeiçoar o sistema e de melhorar a transmissão e validação dos dados. Atualmente, o SINAN encontra-se na versão Windows 5.0, e já foi implantado em mais de 3.000 municípios.

Os dados referentes aos períodos entre 1983 e 1997 não estão no SINAN, continuam em planilhas do Excel (antigo MEN). Por enquanto, o SINAN não está disponível na versão *Web*. Contudo, já existe uma proposta, em andamento, na Secretaria Nacional de Vigilância em Saúde para implantação dessa versão.

2- JUSTIFICATIVA

Para avaliação das vacinas usadas no PNI, torna-se importante o monitoramento e controle das doenças infecto-contagiosas e seus agravos. O monitoramento pode ser prejudicado pelo despreparo dos profissionais de saúde ao lidar com as doenças de notificação compulsória, pois uma parte considerável destes profissionais desconhece: **a)** a lista das doenças notificáveis; **b)** o processo de notificação; **c)** a existência de fichas de investigação; **d)** o correto do preenchimento de todos os campos das fichas; e, **e)** a importância destas informações para o sistema de saúde. Além destes fatores, acrescenta-se ainda a falta de padronização dos exames laboratoriais específicos, a escassez de laboratórios de referência, poucos investimentos em capacitação de técnicos em vigilância epidemiológica e a alta rotatividade de funcionários deste setor.

Entre as doenças invasivas causadas por HIB, destacam-se, em Saúde Pública, por sua frequência e gravidade, as pneumonias e as meningites, embora somente estas últimas estejam sujeitas à vigilância epidemiológica relacionadas às doenças de notificação compulsória. Atualmente, o *Haemophilus influenzae* tipo b é objeto de interesse crescente, devido à incidência e gravidade das doenças por ele causadas, além das subseqüentes seqüelas, sendo tais doenças passíveis de controle por meio de uma imunização eficaz. A incidência das meningites, com base nos registros, ainda é subestimada, pois, além da subnotificação dos casos, que ocorrem, principalmente, na rede privada de serviços de saúde, há elevada proporção de casos sem especificação diagnóstica.^{28,82}

No que pesem as limitações acima descritas, a investigação de doenças de notificação compulsória no Brasil, principalmente, para estudos em séries temporais,

só se faz possível a partir das bases de dados disponíveis, e já consolidadas, em nível nacional.

Considerando-se as possíveis variações regionais na incidência, mortalidade e letalidade de meningites causadas por HIB; o fato da cobertura vacinal não ser homogênea entre essas regiões e a escassez de estudos epidemiológicos nacionais, relacionados à avaliação do impacto da vacinação contra HIB, no Brasil, propõe-se analisar a tendência da morbi-mortalidade e da letalidade das meningites por HIB no Brasil, em série histórica de 1983 a 2002, como uma alternativa para avaliação do impacto da vacinação contra HIB, introduzida no Programa Nacional de Imunizações-PNI, a partir de 1999.

Embora, seja incontestável que a eficácia da vacina anti-HIB esteja entre 90% e 100%^{56,118}, não se conhece, no Brasil, estudos em séries temporais que tenham avaliado o impacto da vacinação, principalmente em suas diferentes regiões geográficas. Sabendo-se que diferenças regionais, como o nível sócio-econômico, a cobertura vacinal, a precisão diagnóstica e a qualidade do sistema de notificação podem interferir na tendência dos indicadores e no impacto desta intervenção, considerou-se oportuno o desenvolvimento do presente estudo.

Metodologias diversas têm sido utilizadas em estudos sobre avaliação do impacto da vacinação contra HIB, em diversas partes do mundo. Como exemplos, podem ser citados estudos comparativos entre os coeficientes de incidência, antes e após a introdução da vacina^{41,42}; estudos, com base laboratorial, para verificar a prevalência de portadores nasofaríngeos⁵⁰; delineamento de coortes de vacinados e não vacinados, para a verificação da relação entre exposição aos fatores de risco e incidência da doença⁴; estudos caso-controle, para a aferição do papel independente da imunização específica sobre a incidência da doença, após o controle para

variáveis de confundimento¹⁴; estudo sobre a “carga” das doenças invasivas, causadas por HIB e análise econômica^{54,88,95,128}; e comparação entre o número médio de casos observados e esperados, após o início da vacinação.¹

Entre os diferentes métodos que têm sido utilizados para analisar o impacto de programas, serviços ou intervenções em saúde, optou-se pelo método de análise de séries temporais, que permitirá avaliar a evolução da doença no tempo, bem como o impacto da introdução da vacina contra HIB na rotina do Programa Nacional de Imunização. Um outro aspecto importante, para a realização deste tipo de estudo, reside na oportunidade de utilização de bases secundárias provenientes do Sistema de Informação em Saúde (SIS), importantes fontes de dados para a condução de estudos epidemiológicos relacionados à morbi-mortalidade no país.

Os problemas de saúde mais importantes são aqueles que causam maiores perdas e são mais vulneráveis às ações de prevenção e controle, entre os quais se destacam as meningites. Dentro desta perspectiva, considera-se que os resultados do presente estudo podem subsidiar o planejamento, o gerenciamento, e a avaliação dos programas de proteção e promoção da saúde, relacionados às meningites causadas por HIB, em diferentes regiões do país.

3 - OBJETIVOS

1. Conhecer a magnitude dos coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade das meningites por HIB, no Brasil e suas cinco macrorregiões: Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste, no período compreendido entre 1983 e 2002.
2. Identificar a tendência dos coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade das meningites por HIB, no período, considerando-se as faixas etárias de “menores de 1 ano” e os de “1 a 4 anos”, no Brasil e macrorregiões brasileiras.
3. Avaliar o impacto da vacinação específica, introduzida no país em 1999, sobre a incidência, mortalidade e letalidade das meningites por HIB, em crianças menores de 5 anos, residentes nas cinco macrorregiões brasileiras e no país como um todo.

4- METODOLOGIA

4.1) Delineamento do estudo:

O presente trabalho caracteriza-se como um estudo de desenho observacional ecológico, do tipo série histórica.⁵⁹

4.2) Local e prazo do estudo:

Foi estudado o Brasil como um todo, e sua divisão por regiões: Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste, no período compreendido entre 1983 e 2002.

4.3) Bases de dados para o estudo:

O número de casos e óbitos, utilizados para a construção dos indicadores do presente estudo, originaram-se da base de dados de notificações confirmadas de meningites por HIB, fornecida pela Fundação Nacional de Saúde.²² Nesta base, os dados referentes ao período entre 1983 e 1997 foram provenientes do banco de dados “MEN” (Informações sobre Meningites), e entre 1998 e 2002 do SINAN.

A opção de utilização desta base de dados residiu no fato de que continha as informações necessárias para o cálculo dos indicadores de incidência, mortalidade e letalidade. Por outro lado, houve interesse em se conhecer, em que medida a vacinação poderia influenciar a tendência de cada um desses indicadores, *de per si*.

Embora os dados de mortalidade pudessem ser extraídos de mais de uma fonte, por exemplo, do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) ou do Sistema Nacional de Agravos Notificáveis (SINAN), optou-se pelo SINAN (SINAN + MEN), após verificar-se que o total de óbitos de meningites por HIB, no SIM, representava

apenas 15,7% dos respectivos óbitos registrados no SINAN, conforme pode ser verificado no ANEXO A.

O número de casos, óbitos e população com idade ignorada, não foram considerados no estudo. A proporção destes, em cada ano calendário e, segundo a região geográfica está contida no ANEXO B.

4.3.1) Óbitos: os óbitos foram classificados segundo:

- O local de residência do falecido;
- ano de ocorrência do óbito;
- faixa etária do falecido;

4.3.2) Casos: os casos foram classificados segundo:

- O local de residência do caso;
- ano de ocorrência do caso;
- faixa etária do caso;

4.3.3) População: Os dados populacionais necessários para os cálculos dos coeficientes, segundo faixa etária e regiões, foram provenientes da Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).²³

4.4) Definição dos grupos etários específicos

A faixa etária de principal interesse para o estudo foi a correspondente à dos indivíduos menores de 5 anos. A importância desta faixa etária reside no fato de que aproximadamente 90% das meningites por HIB ocorrem nesta faixa etária.

Entretanto, devido ao possível deslocamento da doença para faixas etárias mais elevadas, quatro estratos etários foram considerados para o cálculo dos coeficientes específicos (<1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 e mais).

4.5) Processamento dos dados

Após o recebimento do arquivo de dados com o número de casos e óbitos, por faixa etária, foram estruturadas planilhas de cálculo, no programa Excel versão *Microsoft Corporation/2000*⁷⁹, contendo treze colunas conforme consta no ANEXO C. A formatação destas planilhas permitiu o cálculo dos indicadores. Como a série histórica compreende um período de 20 anos e os cálculos foram realizados para as 5 regiões e para o Brasil como um todo, utilizaram-se 120 planilhas para o cálculo destes coeficientes.

4.6) Indicadores

Os indicadores utilizados para o estudo foram: 1. *coeficientes de incidência*, 2. *coeficientes de mortalidade* e 3. *cálculo da letalidade*. Foram calculados os coeficientes específicos, por estratos etários, nas diferentes regiões geográficas, com ênfase nos “menores de 1” ano e “1 a 4 anos”.

Para o Brasil e macrorregiões, em cada ano calendário da série histórica, os indicadores foram calculados de acordo com as fórmulas abaixo. Os coeficientes de incidência e mortalidade foram expressos como o número de casos ou óbitos por 100.000 hab.ano.⁷⁰

$$\text{Coef. Incidência} = \frac{\text{nº casos novos no Ano (A) e Região (R)}}{\text{População estimada em 1 de julho do Ano (A) e Região (R)}} \times 100.000$$

$$\text{Coef. Mortalidade} = \frac{\text{nº óbitos no Ano (A) e Região (R)}}{\text{População estimada em 1 de julho do Ano (A) e Região (R)}} \times 100.000$$

$$\text{Letalidade} = \frac{\text{nº óbitos no Ano (A) e Região (R)}}{\text{Total de casos no Ano (A) e Região (R)}} \times 100$$

4.7) Técnicas estatísticas para o estudo de tendência

Para avaliação do impacto da vacinação utilizou-se a técnica de regressão linear simples, em modelos contendo os indicadores de “incidência”, “mortalidade” e “letalidade” (eixo y) e a série temporal (eixo x). A série temporal foi dividida em dois períodos: **1)** período histórico (1983-1998) e **2)** período de validação (1999-2002). Os modelos foram construídos considerando-se, apenas, o período histórico (período anterior à introdução da vacinação), a partir do qual foi possível calcular a reta de predição para o período e também estimar a “previsão” (**forecasting**) dos indicadores para o período de validação (pós introdução da vacina). Além de estimativas por ponto, foram calculados intervalos com 95% de confiança. A construção destes modelos foi baseada na abordagem ARIMA – “Autoregressive Integrated Moving Average”, proposta por Box & Jenkins em 1970.³⁵ A interpretação destes modelos baseia-se em testes de hipótese, onde, sob H0, as medidas estimadas para os indicadores, no período de validação, estariam dentro dos limites calculados para os intervalos de confiança, ou seja, seguiriam a tendência “prevista”

determinada pelo período histórico; e, sob H1, tais medidas estariam fora dos intervalos de confiança. Os modelos foram construídos no software STATA, versão 7.0.

4.8) Considerações éticas

Embora, o banco de dados fornecido pela Fundação Nacional de Saúde, não contenha variáveis de identificação do paciente, o estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, conforme ANEXO D.

5 - RESULTADOS

Com o intuito de facilitar a compreensão do capítulo de resultados e dos passos do estudo, este capítulo foi subdividido em duas partes: **a)** informações descritivas dos coeficientes específicos; **b)** análises de tendências temporais para os coeficientes específicos.

Os coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade, segundo faixas etárias estão apresentados nas Tabelas 3 a 8. Todos os coeficientes foram analisados para Brasil como um todo e para as grandes regiões: Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste. A análise de tendência para os indicadores encontra-se nos Gráficos 01 a 36.

Na descrição dos resultados, deu-se ênfase às faixas etárias consideradas de maior relevância epidemiológica para meningites por HIB: “menores de 1 ano” e de “1 a 4 anos” de idade. Esta classificação deve-se ao fato de estas faixas etárias conterem a maior parte dos casos e óbitos no período (aproximadamente 83%).

No período entre 1983 e 2002, foram notificados 23.921 casos de meningites por HIB em todas as faixas etárias, dos quais 4.334 (18,11%) foram a óbito. Do total de casos, 10.524 (43,99%) ocorreram em menores de 1 ano e 9.269 (38,75%) na faixa etária de 1 a 4 anos.

5.1 – Coeficientes específicos.

5.1.1 - Coeficientes específicos de incidência de meningite por HIB para o Brasil.

No Brasil e regiões, os coeficientes específicos de incidência de maior magnitude foram observados na faixa etária de menores de 1 ano, seguidos da faixa etária de 1 a 4 anos (Tabelas 3 a 8). Nota-se, após o ano de 1988, um aumento na magnitude dos coeficientes de incidência em menores de 5 anos até aproximadamente 1999.

No período entre 1983 e 1998 (pré-vacinação), os coeficientes de incidência variaram entre 8,50 e 26,11 casos/100.000 hab.ano nos menores de 1 ano e, entre 1,51 e 5,85 casos/100.000 hab.ano na faixa de 1 a 4 anos. Na faixa de 5 a 9 anos, o valor máximo atingido pelos coeficientes foi equivalente a 0,56 casos/100.000 hab.ano, enquanto que na faixa de 10 anos e mais foram praticamente nulos (Tabela 3).

A partir de 1999, os coeficientes de incidência para as faixas etárias de menores de 1 ano; 1 a 4 anos; 5 a 9 anos e 10 anos e mais, diminuíram em magnitude, atingindo, respectivamente, 1,72; 0,30; 0,13 e 0,02 casos/100.000 hab.ano em 2002 (Tabela 3).

5.1.2 - Coeficientes específicos de incidência de meningite por HIB, segundo regiões.

As regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste apresentaram os coeficientes de maior magnitude, enquanto a região Norte apresentou os de menor magnitude, considerando-se as faixas etárias de menores de 1 ano e 1 a 4 anos, (Tabelas 3, 4, 6 e 7).

Região Sudeste:

No período pré-vacinal, os coeficientes de incidência nesta região variaram entre 1,26 e 34,94 casos/100.000 hab.ano, na faixa de menores de 1 ano e, entre 0,29 e 7,40 casos/100.000 hab.ano nos de 1 a 4 anos. Em ambas as faixas etárias houve um aumento abrupto da incidência em 1992.

Na faixa de 5 a 9 anos, os coeficientes atingiram o valor máximo de 0,62 casos/100.000 hab.ano, enquanto que nos de 10 anos e mais foram praticamente nulos.

A partir de 1999, os coeficientes de incidência diminuíram em magnitude em todas as faixas etárias, atingindo, em 2002, os seguintes valores: 1,26; 0,19; 0,14 e 0,02 casos/100.000 hab.ano, nos menores de 1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 anos e mais, respectivamente (Tabela 4).

Região Sul:

No período que antecedeu a vacinação, os coeficientes de incidência variaram entre 5,95 e 50,60 casos/100.000 hab.ano nos menores de 1 ano, e entre

1,02 e 9,61 casos/100.000 hab.ano, nos de 1 a 4 anos. Em 1995 e 1996, nestas duas faixas etárias, houve um aumento acentuado da magnitude dos coeficientes.

Entre as crianças de 5 a 9 anos, os coeficientes variaram entre 0,04 e 1,83 casos/100.000 hab.ano e, nos de 10 anos e mais entre 0,01 a 0,13 casos/100.000 hab.ano.

Após 1999, os coeficientes de incidência em todas as faixas etárias diminuíram em magnitude, atingindo, em 2002, os seguintes valores: 3,79; 0,33; 0,29 e 0,01 casos por 100.000 hab.ano em menores de 1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 anos e mais, respectivamente (Tabela 5).

Região Nordeste:

Nessa região, no período pré-vacinal, os coeficientes de incidência variaram entre 3,77 e 14,40 casos/100.000 hab.ano em menores de 1 ano e, entre 0,78 e 4,47 casos/100.000 hab.ano nos de 1 a 4 anos, sendo os coeficientes de maior magnitude observados em 1997, em ambas as faixas etárias.

Nas faixas etárias de 5 a 9 anos e 10 anos e mais, os coeficientes de incidência foram praticamente nulos.

Em 2002, houve uma diminuição acentuada da magnitude dos coeficientes de incidência em todas as faixas etárias, atingindo: 0,98; 0,19; 0,00 e 0,01 casos/100.000 hab.ano em menores de 1 ano; 1 a 4 anos; 5 a 9 anos e 10 anos e mais, respectivamente (Tabela 6).

Região Norte:

No período que antecedeu a vacinação, os coeficientes de incidência nos menores de 1 ano variaram entre 1,53 e 14,96 casos/100.000 hab.ano, e na faixa de

1 a 4 anos entre 0,00 e 3,12 casos/100.000 hab.ano. Os coeficientes de maior magnitude, em ambas as faixas, foram observados em 1996, 1997 e 1998.

Nas faixas etárias de 5 a 9 anos, os coeficientes de incidência variaram entre 0,00 e 0,55 casos por 100.000 hab.ano e, nos indivíduos com 10 anos e mais, entre 0,00 e 0,09 casos por 100.000 hab.ano. Observou-se uma redução acentuada dos coeficientes em 2002 (Tabela 7).

Região Centro-Oeste:

No período pré-vacinal, os coeficientes de incidência variaram nesta região, entre 12,93 e 43,78 casos/100.000 hab.ano em menores de 1 ano e, entre 3,13 e 11,90 casos/100.000 hab.ano para a faixa de 1 a 4 anos. Em ambas as faixas etárias, os coeficientes de maior magnitude foram observados em 1997, 1998 e 1999.

Entre os de 5 a 9 anos, os coeficientes variaram entre 0,00 e 4,68 casos/100.000 hab.ano e, para os de 10 anos e mais, entre 0,02 e 0,24 casos/100.000 hab.ano. Ressalta-se que, na faixa etária de 5 a 9 anos, os coeficientes de incidência, no período, não ultrapassaram 1 caso/100.000 hab.ano, com exceção do ano de 1989 em que houve aumento importante da magnitude, com valores que atingiram 4,68 casos/100.000 hab.ano.

Após 1999, os coeficientes diminuíram em magnitude atingindo, em 2002, os seguintes valores: 0,43, 0,10, 0,00 e 0,00 casos/100.000 hab.ano nas faixas etárias de menores de 1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 anos e mais, respectivamente (Tabela 8).

5.1.3 – Coeficientes específicos de mortalidade de meningite por HIB para o Brasil.

No Brasil e regiões, os coeficientes de mortalidade de maior magnitude foram observados na faixa etária de menores de 1 ano, seguida pela faixa etária de 1 a 4 anos.

A partir de 1999, os coeficientes específicos de mortalidade diminuíram em magnitude, sendo, em 2002, de zero óbito/100.000 hab.ano, com exceção da região Norte (Tabelas 3 a 8).

Entre 1983 e 1998, os coeficientes de mortalidade variaram entre 2,09 e 5,81 óbitos/100.000 hab.ano, na faixa etária de menores de 1 ano, e entre 0,32 e 0,99 óbitos/100.000 hab.ano na faixa de 1 a 4 anos. Entre os de 5 a 9 anos, os coeficientes atingiram o valor máximo de 0,51 óbitos/100.000 hab.ano, sendo que, nos de 10 anos e mais, foram praticamente nulos (Tabela 3).

5.1.4 – Coeficientes específicos de mortalidade de meningite por HIB, segundo regiões.

Nas regiões, os coeficientes de mortalidade apresentaram maior magnitude na faixa etária de menores de 1 ano e entre os de 1 a 4 anos. Nas faixas etárias de 5 a 9 anos e 10 anos e mais, variaram entre 0 e 1 óbito/100.000 hab.ano aproximadamente.

Região Sudeste:

Nessa região, no período que antecedeu a vacinação, os coeficientes de mortalidade variaram entre 2,25 e 8,28 óbitos/100.000 hab.ano em menores de 1 ano e, entre 0,38 e 1,10 óbitos/100.000 hab.ano, na faixa etária de 1 a 4 anos. Nas faixas etárias de 5 a 9 anos e 10 anos e mais foram praticamente nulos.

Após 1999, os coeficientes diminuíram em magnitude, principalmente nos menores de 5 anos.

Em 2002, em todas as faixas etárias os coeficientes atingiram zero óbitos/100.000 hab.ano (Tabela 4).

Região Sul:

Na região Sul, antes da vacinação, os coeficientes de mortalidade variaram entre 0,83 e 10,41 óbitos/100.000 hab.ano em menores de 1 ano e, entre 0,16 e 1,39 óbitos/100.000 hab.ano nos de 1 a 4 anos. Houve um aumento acentuado na magnitude dos coeficientes, em 1995, nas duas faixas etárias.

Nas faixas etárias de 5 a 9 anos e 10 anos e mais, os coeficientes atingiram valor máximo de 0,12 óbitos/100.000 hab.ano.

Após 1999, em todas as faixas etárias, os coeficientes diminuíram em magnitude, atingindo zero óbitos/100.000 hab.ano em 2002 (Tabela 5).

Região Nordeste:

Antes da vacinação, em menores de 1 ano, os coeficientes de mortalidade variaram entre 0,92 e 4,38 óbitos/100.000 hab.ano e, nos de 1 a 4 anos, entre 0,13 e 0,57 óbitos/100.000 hab.ano. Na faixa de 5 a 9 anos, variaram entre 0,02 e 0,55 óbitos/100.000 hab.ano e, na de 10 anos e mais, foram praticamente nulos.

Em 2002, em todas as faixas etárias, os coeficientes foram praticamente nulos (Tabela 6).

Região Norte:

Antes da introdução da vacina, na faixa etária de menores de 1 ano, os coeficientes de mortalidade variaram entre 0,00 e 2,78 óbitos/100.000 hab.ano e, na faixa de 1 a 4 anos, entre 0,00 a 0,48 óbitos/100.000 hab.ano. Nas faixas de 5 a 9 anos e 10 anos e mais, os coeficientes foram praticamente nulos.

Em 2002, os coeficientes foram de zero óbitos/100.000 hab.ano em todas as faixas etárias (Tabela 7).

Região Centro-Oeste:

Na região Centro-Oeste, no período pré-vacinal, os coeficientes de mortalidade variaram entre 1,92 e 12,26 óbitos/100.000 hab.ano, em menores de 1 ano, e, entre 0,47 e 3,70 óbitos/100.000 hab.ano nos de 1 a 4 anos. Nos menores de 1 ano, os coeficientes de maior magnitude foram observados em 1992, 1995 e 1998, e, na faixa de 1 a 4 anos, em 1997. Em ambas as faixas, os coeficientes diminuíram em magnitude, após o início da vacinação.

Nos de 5 a 9 anos, os coeficientes variaram entre 0,00 e 0,46 óbitos/100.000 hab.ano, sendo praticamente nulos na faixa de 10 anos e mais.

Em 2002, em todas as faixas, os coeficientes foram de zero óbitos/100.000 hab.ano (Tabela 8).

5.1.5 – Coeficientes específicos de letalidade de meningite por HIB para o Brasil.

No Brasil e regiões, os coeficientes de letalidade de maior magnitude foram observados na faixa etária de menores de 1 ano, seguida da faixa etária de 1 a 4 anos.

Entre 1983 e 2001, no Brasil, os coeficientes de letalidade variaram entre 17,30% e 28,74% para menores de 1 ano; entre 11,89% e 19,29% nos de 1 a 4 anos; entre 4,11 e 22,85% nos de 5 a 9 anos e, entre 6,52% e 25,00%, na faixa de 10 anos e mais.

Após o início da vacinação (1999), os coeficientes em todas as faixas etárias permaneceram elevados até 2001, sendo praticamente nulos apenas em 2002 (Tabela 3).

5.1.6 – Coeficientes específicos de letalidade de meningite por HIB, segundo regiões.

Considerando a faixa etária de menores de 1 ano, a região Nordeste foi a que apresentou os coeficientes de letalidade de maior magnitude, seguida da região Norte (Tabelas 6 e 7).

Região Sudeste:

No período entre 1983 e 2001, os coeficientes de letalidade variaram entre 15,38 e 32,58% nos menores de 1 ano e, entre 11,11 e 24,69%, nos de 1 a 4 anos.

Na faixa de 5 a 9 anos, os coeficientes oscilaram entre 0,00 e 19,05%, e, na de 10 anos e mais, entre 6,90 e 55,56%. Em todas as faixas etárias, os coeficientes de maior magnitude foram observados em 1985.

No ano de 2002, os coeficientes de letalidade foram nulos em todas as faixas etárias (Tabela 4).

Região Sul:

No período entre 1983 e 2001, os coeficientes de letalidade variaram entre 7,69 e 30,95% nos menores de 1 ano, e, entre 6,06 e 38,46% nos de 1 a 4 anos. Houve aumento da magnitude dos coeficientes, em 1985, para menores de 1 ano, e, em 1988, 2000 e 2001, na faixa etária de 1 a 4 anos.

Na faixa de 5 a 9 anos, os coeficientes variaram entre 0,00% e 25,00%, sendo os de maior magnitude em 1983 e 2000. Na de 10 anos e mais, variaram entre 0,00 e 33,33%, sendo os de maior magnitude observados em 1985, 1989, 1999 e 2001.

Em 2002, os coeficientes de letalidade foram nulos em todas as faixas etárias (Tabela 5).

Região Nordeste:

No período entre 1983 e 2001, nos menores de 1 ano, os coeficientes variaram entre 13,14 e 45,24%, sendo o de maior magnitude observado em 1985, e, na faixa de 1 a 4 anos, variaram entre 4,00 e 20,75%, sendo o de maior magnitude observado em 1984.

Na faixa etária de 5 a 9 anos, os coeficientes variaram entre 0,00 a 99,00%, sendo a maior magnitude observada em 1985, e, nos de 10 anos e mais, variaram entre 0,00 e 45,83%, sendo a maior magnitude observado em 1996.

Em 2002, os coeficientes foram nulos para todas as faixas etárias (Tabela 6).

Região Norte:

No período entre 1983 e 2001, os coeficientes de letalidade na faixa etária de menores de 1 ano variaram entre 0,00 e 41,67%, sendo o de maior magnitude observado em 1993, e, para a faixa de 1 a 4 anos, entre 0,00 e 100%, apresentando maior magnitude em 1984 e 1987.

Nos de 5 a 9 anos, os coeficientes foram nulos, com exceção dos anos de 1988 e 1998. Na faixa de 10 anos e mais, os coeficientes foram nulos até 1992, após este ano variaram entre 0,00 e 33,00%, até 1999, e voltaram a ser nulos, após o ano 2000 (Tabela 7).

Região Centro-Oeste:

Na região Centro-Oeste, no período de 1983 e 2001, os coeficientes variaram entre 14,81 e 30,00% em menores de 1 ano e, entre 0,00 e 31,13%, nos de 1 a 4 anos. Os coeficientes de maior magnitude foram observados, em 1986 e 1998, nos menores de 1 ano, e, em 1995 e 1997, para os de 1 a 4 anos.

Na faixa etária de 5 a 9 anos, os coeficientes variaram entre 0,00 e 66,66%, sendo os de maior magnitude observados em 1988, 1992 e 1995. Na faixa de 10 anos e mais variaram entre 0,00 e 99,00%, sendo os de maior magnitude observados em 1983, 1985 e 2001.

Em 2002, os coeficientes foram nulos em todas as faixas etárias (Tabela 8).

Tabela 03-Coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite por HIB, segundo faixas etárias na série histórica. Brasil, 1983 a 2002.

Coeficientes	F.Etária	Anos																			
		1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Incidência	<1	10,05	12,66	8,50	11,01	14,94	16,50	20,27	22,85	21,24	24,68	20,05	21,64	25,27	22,14	24,20	26,11	19,38	7,38	4,32	1,72
	1 a 4	2,17	2,66	1,51	2,26	2,81	3,65	4,46	4,77	4,85	4,96	4,37	4,51	5,31	4,74	5,85	5,41	4,40	1,85	0,88	0,30
	5 a 9	0,23	0,13	0,23	0,34	0,04	0,51	0,10	0,04	0,40	0,41	0,54	0,45	0,56	0,46	0,47	0,46	0,43	0,27	0,32	0,13
	10 e +	0,04	0,02	0,04	0,04	0,00	0,07	0,01	0,01	0,06	0,04	0,07	0,09	0,09	0,09	0,07	0,07	0,07	0,03	0,05	0,02
Mortalidade	<1	2,47	3,64	2,09	2,92	3,33	3,73	4,53	5,00	3,81	5,81	4,19	5,15	4,87	4,25	4,49	4,59	3,35	1,43	0,83	0,00
	1 a 4	0,32	0,35	0,29	0,32	0,37	0,52	0,64	0,70	0,71	0,70	0,66	0,65	0,73	0,64	0,99	0,64	0,58	0,23	0,16	0,00
	5 a 9	0,05	0,02	0,01	0,04	0,34	0,07	0,51	0,42	0,02	0,06	0,04	0,03	0,03	0,05	0,08	0,02	0,02	0,02	0,04	0,00
	10 e +	0,00	0,00	0,01	0,00	0,04	0,01	0,06	0,07	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00
Letalidade	<1	24,56	28,74	24,56	26,50	22,31	22,59	22,36	21,88	17,94	23,53	20,91	23,79	19,28	19,19	18,56	17,56	17,30	19,41	19,15	0,00
	1 a 4	14,54	13,01	19,29	14,19	12,97	14,32	14,38	14,67	14,55	14,09	15,19	14,35	13,75	13,49	16,91	11,89	13,19	12,35	18,64	0,00
	5 a 9	22,85	14,28	5,26	10,71	10,71	14,11	19,54	9,72	5,78	14,49	8,33	7,40	4,85	10,66	16,45	3,90	4,11	8,88	11,11	0,00
	10 e +	11,43	23,53	19,44	6,52	6,52	12,68	20,00	15,07	13,04	9,62	18,52	9,01	14,56	22,12	12,36	25,00	14,13	17,78	14,93	0,00

Tabela 04-Coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite por HIB, segundo faixas etárias na série histórica. Região Sudeste, 1983 a 2002.

Coeficientes	F.Etária	Anos																			
		1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Incidência	<1	12,60	18,57	6,90	17,49	23,94	23,32	27,74	31,75	27,66	34,94	26,27	28,22	30,37	31,13	28,86	33,39	18,37	6,63	4,14	1,26
	1 a 4	3,07	4,08	1,61	3,91	4,54	5,10	6,82	6,33	6,31	7,40	6,24	6,42	6,66	6,52	6,26	6,87	4,96	1,97	0,89	0,29
	5 a 9	0,30	0,31	0,16	0,34	0,27	0,62	0,54	0,55	0,33	0,49	0,54	0,49	0,54	0,56	0,42	0,49	0,30	0,24	0,33	0,14
	10 e +	0,05	0,04	0,02	0,04	0,06	0,08	0,07	0,09	0,05	0,05	0,06	0,12	0,10	0,10	0,06	0,06	0,08	0,03	0,06	0,02
Mortalidade	<1	3,34	5,52	2,25	5,02	5,07	5,29	5,89	6,3	5,89	8,28	6,17	6,8	5,39	6,34	6,65	5,66	3,24	1,29	0,64	0,00
	1 a 4	0,38	0,46	0,40	0,56	0,40	0,56	0,99	0,93	0,97	0,97	1,00	1,06	0,86	0,97	1,10	0,98	0,87	0,22	0,21	0,00
	5 a 9	0,05	0,00	0,03	0,02	0,02	0,03	0,09	0,08	0,03	0,08	0,06	0,09	0,04	0,06	0,09	0,00	0,03	0,00	0,06	0,00
	10 e +	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00
Letalidade	<1	26,51	29,75	32,58	28,70	21,19	22,68	21,24	19,85	21,19	23,71	23,48	24,09	17,74	20,38	23,05	16,95	17,62	19,51	15,38	0,00
	1 a 4	12,34	11,22	24,69	14,21	8,73	10,89	14,49	14,69	15,36	13,17	16,00	16,52	12,92	14,89	17,55	14,29	17,48	11,00	23,91	0,00
	5 a 9	16,67	0,00	20,00	4,76	5,88	5,00	17,14	13,89	9,09	15,62	10,81	17,65	7,90	11,43	22,22	0,00	10,00	0,00	19,05	0,00
	10 e +	13,64	18,75	55,56	22,22	6,90	10,81	15,63	14,29	19,23	16,67	22,58	11,67	19,23	17,86	15,15	28,13	8,51	20,00	11,43	0,00

Tabela 05-Coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite por HIB, segundo faixas etárias na série histórica. Região Sul, 1983 a 2002.

Coeficientes	F.Etária	Anos																			
		1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Incidência	<1	6,42	9,39	8,84	5,95	8,36	10,59	18,01	23,72	30,1	33,17	22,1	25,17	50,64	38,09	30,09	27,5	30	7,33	2,93	3,79
	1 a 4	1,46	1,94	1,83	1,02	1,61	1,93	3,8	4,5	6,54	6,04	4,75	4,85	9,61	7,44	7,27	5,54	5,36	1,52	0,72	0,33
	5 a 9	0,18	0,09	0,04	0,3	0,43	0,34	0,34	0,63	0,62	0,82	0,98	0,44	1,83	0,87	0,39	0,42	0,88	0,17	0,21	0,29
	10 e +	0,08	0,01	0,01	0,03	0,03	0,04	0,05	0,06	0,05	0,1	0,04	0,13	0,12	0,18	0,09	0,06	0,07	0,02	0,04	0,01
Mortalidade	<1	0,83	1,46	2,74	1,27	2,14	2,59	4,39	5,27	4,91	6,88	5,00	6,60	10,41	6,61	4,27	5,32	5,04	0,92	0,23	0,00
	1 a 4	0,16	0,16	0,32	0,16	0,21	0,38	0,43	0,59	0,92	0,82	0,69	0,68	1,39	0,68	0,72	0,44	0,32	0,34	0,28	0,00
	5 a 9	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,12	0,00	0,00	0,00	0,04	0,04	0,04	0,04	0,00	0,00
	10 e +	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,02	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	0,00	0,02	0,00	0,01	0,00
Letalidade	<1	12,90	15,56	30,95	21,43	25,64	24,49	24,39	22,22	16,31	20,74	22,64	26,23	20,56	17,37	14,18	19,35	16,79	12,50	7,69	0,00
	1 a 4	11,11	8,33	17,65	15,79	13,33	19,44	11,27	13,10	14,05	13,64	14,44	13,98	14,52	9,09	9,92	7,92	6,06	22,22	38,46	0,00
	5 a 9	25,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12,50	12,50	6,66	6,66	5,26	12,50	0,00	0,00	0,00	11,11	10,00	4,76	25,00	0,00	0,00
	10 e +	0,00	0,00	25,00	20,00	0,00	12,50	30,00	22,22	5,56	0,00	8,70	4,76	6,25	17,65	13,33	0,00	28,57	20,00	33,33	0,00

Tabela 06-Coeficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite HIB, segundo faixas etárias na série histórica. Região Nordeste, 1983 a 2002.

Coeficientes	F.Etária	Anos																			
		1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Incidência	<1	9,64	7,98	3,77	6,36	8,92	13,12	14,38	16,00	13,54	13,89	12,77	12,6	8,66	4,40	16,27	13,7	14,16	6,32	2,38	0,98
	1 a 4	1,62	1,22	0,78	1,15	1,93	2,73	2,67	3,77	2,91	2,24	2,47	3,03	2,17	0,81	4,47	3,26	3,23	1,85	0,85	0,19
	5 a 9	0,08	0,04	0,02	0,02	0,09	0,07	0,18	0,02	0,00	0,04	0,02	0,00	0,00	0,04	0,06	0,02	0,00	0,06	0,02	0,00
	10 e +	0,03	0,05	0,01	0,01	0,03	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,06	0,06	0,04	0,07	0,09	0,05	0,05	0,03	0,02	0,01
Mortalidade	<1	2,81	2,75	1,71	1,36	2,39	2,98	3,62	4,38	1,85	3,19	2,27	3,27	1,57	0,92	2,73	1,80	2,57	1,10	0,59	0,00
	1 a 4	0,32	0,25	0,16	0,14	0,39	0,37	0,50	0,57	0,39	0,37	0,33	0,28	0,21	0,13	0,57	0,22	0,37	0,07	0,15	0,00
	5 a 9	0,25	0,15	0,02	0,15	0,40	0,51	0,64	0,32	0,42	0,23	0,46	0,55	0,21	0,19	0,60	0,39	0,37	0,35	0,29	0,10
	10 e +	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00
Letalidade	<1	29,09	34,44	45,24	21,43	26,80	22,70	25,17	27,38	13,67	22,96	17,78	25,93	18,09	20,93	16,77	13,14	18,18	17,46	25,00	0,00
	1 a 4	20,00	20,75	20,59	12,00	20,24	13,45	18,80	15,15	13,28	16,49	13,39	9,35	9,90	15,63	12,85	6,82	11,36	4,00	17,14	0,00
	5 a 9	30,77	25,00	99,00	12,50	22,72	14,29	27,77	5,55	0,00	15,38	3,70	0,00	0,00	20,00	9,38	4,76	0,00	16,66	6,66	0,00
	10 e +	0,00	35,71	25,00	0,00	12,50	20,00	25,00	13,33	15,38	7,14	22,22	0,00	21,43	45,83	9,09	27,78	17,65	23,08	0,00	0,00

Tabela 07-Coefficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite por HIB, segundo faixas etárias na série histórica. Região Norte, 1983 a 2002.

Coeficientes	F.Etária	Anos																			
		1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Incidência	<1	3,14	1,53	4,52	1,86	2,93	3,26	6,01	6,01	3,89	4,66	4,35	9,64	12,53	14,96	13,68	12,96	9,84	10,28	7,28	3,87
	1 a 4	0,62	0,10	0,69	0,00	0,09	1,30	0,64	0,80	0,78	0,90	1,90	1,43	3,12	2,89	2,23	3,07	1,11	1,74	1,25	0,72
	5 a 9	0,00	0,09	0,00	0,00	0,15	0,15	0,22	0,00	0,14	0,07	0,20	0,07	0,19	0,28	0,20	0,33	0,45	0,19	0,55	0,06
	10 e +	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	0,03	0,02	0,03	0,04	0,01	0,06	0,08	0,03	0,11	0,05	0,07	0,09	0,02	0,09	0,02
Mortalidade	<1	0,00	0,38	1,13	0,00	1,10	0,72	2,60	1,41	0,35	0,36	1,81	1,07	2,78	2,72	1,37	0,66	1,59	2,49	1,82	0,00
	1 a 4	0,00	0,10	0,00	0,00	0,09	0,46	0,09	0,27	0,09	0,09	0,17	0,17	0,25	0,51	0,33	0,48	0,16	0,45	0,00	0,00
	5 a 9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00
	10 e +	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00	0,00
Letalidade	<1	0,00	25,00	25,00	0,00	37,50	22,22	11,59	23,53	9,09	7,69	41,67	11,11	22,22	18,18	10,00	5,13	16,13	24,24	25,00	0,00
	1 a 4	0,00	99,99	0,00	0,00	99,99	35,71	14,29	33,33	11,11	10,00	9,09	11,76	7,89	17,65	14,81	15,79	14,29	26,09	0,00	0,00
	5 a 9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	10 e +	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	16,67	0,00	11,11	25,00	33,33	12,50	0,00	0,00	0,00

Tabela 08-Coefficientes específicos de incidência, mortalidade e letalidade por meningite por HIB, segundo faixas etárias na série histórica. Região Centro-Oeste, 1983 a 2002.

Coeficientes	F.Etária	Anos																			
		1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Incidência	<1	12,93	22,47	26,24	19,06	22,36	23,74	30,30	28,88	24,02	31,03	28,22	31,47	34,24	32,22	37,61	43,78	39,39	12,15	12,31	0,43
	1 a 4	3,13	6,31	5,02	3,63	3,12	6,64	5,99	6,51	7,97	7,37	5,52	4,21	7,19	9,90	11,88	9,98	9,12	1,96	0,74	0,10
	5 a 9	0,00	0,20	0,10	0,20	0,48	0,66	4,68	0,27	0,53	0,36	0,42	0,17	0,24	0,54	0,71	0,78	0,42	0,43	0,34	0,00
	10 e +	0,04	0,09	0,02	0,11	0,05	0,14	0,09	0,07	0,12	0,08	0,07	0,05	0,04	0,08	0,05	0,24	0,07	0,05	0,08	0,00
Mortalidade	<1	1,92	5,74	6,20	5,72	3,33	4,75	5,68	6,15	3,70	8,14	4,41	4,74	8,45	6,90	6,27	12,26	6,42	3,15	2,64	0,00
	1 a 4	0,63	0,87	0,73	0,61	0,72	1,54	0,47	0,81	1,16	1,27	0,99	0,65	1,8	1,27	3,7	1,32	1,07	0,43	0,00	0,00
	5 a 9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,38	0,46	0,00	0,09	0,18	0,00	0,00	0,16	0,18	0,27	0,00	0,00	0,00	0,08	0,00
	10 e +	0,02	0,00	0,02	0,03	0,00	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,07	0,01	0,00	0,03	0,00
Letalidade	<1	14,81	25,53	23,64	30,00	14,89	20,00	18,75	21,31	15,38	26,23	15,63	15,07	24,69	21,43	16,67	28,00	16,30	25,93	21,43	0,00
	1 a 4	20,00	13,73	14,63	16,67	23,08	23,21	7,84	12,50	14,49	17,19	18,00	15,38	25,00	12,79	31,13	13,19	11,76	22,22	0,00	0,00
	5 a 9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	57,14	0,00	0,00	16,66	50,00	0,00	0,00	66,66	33,33	37,50	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00
	10 e +	50,00	0,00	99,00	28,57	0,00	11,11	16,67	20,00	11,11	0,00	20,00	25,00	0,00	0,00	0,00	28,57	16,67	0,00	37,50	0,00

5.2 – Estudo da tendência temporal.

Nos gráficos de números 01 a 36, são apresentadas as retas de predição e previsão (forecasting), e os respectivos intervalos de confiança, bem como a evolução dos indicadores, nas duas faixas etárias de maior relevância epidemiológica: menores de 1 ano e 1 a 4 anos. A visualização destes gráficos permite observar o impacto da vacinação contra HIB, sobre estes indicadores, para o Brasil e regiões, no período entre 1983 e 2002.

5.2.1 – Análise de tendência dos coeficientes específicos de incidência de meningite por HIB para o Brasil e regiões.

Com relação à incidência, verificou-se, no Brasil e regiões, que a tendência dos coeficientes, nas faixas etárias de menores de 1 ano e 1 a 4 anos, foi de ascensão até o período de introdução da vacina. Caso a vacina não tivesse sido introduzida, a tendência da doença continuaria aumentando, conforme pode ser observado nas retas de previsão dos Gráficos de números 01 a 12. Entretanto, após a introdução da vacina, a tendência passou a ser de declínio, que foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

No Brasil, como um todo, e nas regiões Sudeste e Norte, o impacto da vacinação ocorreu logo após a implantação da vacina (em 1999). Nas regiões Sul e Centro-Oeste, tal impacto foi observado em 2000 e, na região Nordeste, em 2001 (Gráficos 01 a 12).

5.2.2 – Análise de tendência dos coeficientes específicos de mortalidade de meningite por Hib para o Brasil e regiões.

No período que antecedeu a vacinação, verificou-se, no Brasil e regiões, uma tendência de ascensão da mortalidade nas duas faixas etárias, com exceção da região Nordeste, em menores de 1 ano (Gráficos 13 a 24).

Após a introdução da vacina, a tendência da mortalidade passou a ser de declínio que foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no Brasil e regiões.

De modo geral, em todo o país e nas regiões Sul e Sudeste, o impacto da vacinação, visualizado através do declínio da mortalidade foi observado logo após a introdução da vacina (1999) (Gráficos 13 e 14, 17 a 20).

Na região Sul, o impacto da vacinação, em menores de 1 ano, ocorreu após o ano 2000 e, na faixa etária de 1 a 4 anos, a partir de 1999 ($p < 0,05$) (Gráficos 17 e 18).

Na região Nordeste, e nos menores de 1 ano, embora tenha havido discreta tendência de declínio dos indicadores, o impacto da vacina não pôde ser detectado (Gráfico 15). Na faixa de 1 a 4 anos, a reta de predição indicou uma tendência de estabilização, ao longo do período estudado. Após a vacinação (período de

validação), a tendência da mortalidade se manteve, não sendo possível observar impacto pós-vacinação (Gráfico 16).

Na região Norte, embora a tendência da mortalidade indicasse ascensão no período pré-vacinação, o impacto da vacina só pôde ser visualizado em 2001, na faixa etária de 1 a 4 anos, e, em 2002, nos menores de 1 ano (Gráficos 21 e 22).

Na região Centro-Oeste, o impacto da vacinação foi percebido após o ano 2000 (Gráficos 23 e 24).

5.2.3 – Análise de tendência dos coeficientes de letalidade de meningite por HIB, para o Brasil e regiões.

No Brasil e nas regiões Nordeste, Sul e Norte, nas faixas etárias de menores de 1 ano e de 1 a 4 anos, observou-se que o declínio na letalidade vinha ocorrendo desde o início da série (Gráficos 25 a 30, 33 e 34).

Antes da introdução da vacina, houve uma tendência de declínio da letalidade, no Brasil, em ambas faixas etárias, sendo que o impacto da vacinação pôde ser evidenciado apenas em 2002 (Gráficos 25 e 26).

Na região Nordeste, a letalidade vinha declinando acentuadamente, conforme pode ser observado nas retas de predição dos Gráficos 27 e 28, de modo que a introdução da vacina não evidenciou impacto em ambas as faixas etárias (Gráficos 27 e 28).

Na região Sul, o declínio da letalidade, antes da vacinação, ocorreu de forma menos acentuada do que em outras regiões, para ambas as faixas etárias. O

impacto da vacinação foi percebido após 2001, em menores de 1 ano e, em 2002, na faixa de 1 a 4 anos (Gráficos 29 e 30).

Na região Sudeste, antes da vacinação, a tendência da letalidade foi de declínio para menores de 1 ano, enquanto que nos de 1 a 4 anos, tal tendência foi de discreta ascensão. Em ambas as faixas etárias, o impacto só foi percebido em 2002 (Gráficos 31 e 32).

Na região Norte, a flutuação da letalidade, em torno de valores nulos, principalmente no início da série, conduziu a estimativas pouco precisas para os intervalos de confiança, em ambas as faixas etárias, não sendo possível observar o impacto sobre os indicadores, no período pós-introdução da vacina (Gráficos 33 e 34).

Na região Centro-Oeste, a tendência dos coeficientes de letalidade em menores de 1 ano, seguiu a forma de *plateau*, sendo que o impacto da vacinação, nesta faixa etária, pôde ser observado apenas em 2002. Na faixa de 1 a 4 anos, embora a previsão fosse de ascensão, a vacina apresentou impacto sobre esse indicador, embora tal impacto tenha sido visualizado, apenas em 2001 (Gráficos 35 e 36).

Gráfico 01 – Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. BRASIL, 1983 a 2002.

Gráfico 02 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. BRASIL, 1983 a 2002.

Gráfico 03 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 04 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 05 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUL, 1983 a 2002.

Gráfico 06 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUL, 1983 a 2002.

Gráfico 07 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 08 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 09 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORTE, 1983 a 2002.

Gráfico 10 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORTE, 1983 a 2002.

Gráfico 11 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 12 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Incidência de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 13 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. BRASIL, 1983 a 2002.

Gráfico 14 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. BRASIL, 1983 a 2002.

Gráfico 15 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 16 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 17 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUL, 1983 a 2002.

Gráfico 18 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUL, 1983 a 2002.

Gráfico 19 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 20 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 21 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORTE, 1983 a 2002.

Gráfico 22 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORTE, 1983 a 2002.

Gráfico 23 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 24 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Mortalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 25 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. BRASIL, 1983 a 2002.

Gráfico 26 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. BRASIL, 1983 a 2002.

Gráfico 27 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 28 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 29 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUL, 1983 a 2002.

Gráfico 30 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUL, 1983 a 2002.

Gráfico 31 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. SUDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 32 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. SUDESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 33 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. NORTE, 1983 a 2002.

Gráfico 34 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. NORTE, 1983 a 2002.

Gráfico 35 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de menores de 1 ano. CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.

Gráfico 36 - Tendência dos Coeficientes Específicos de Letalidade de Meningite por HIB, para a faixa etária de 1-4 anos. CENTRO-OESTE, 1983 a 2002.

6 – DISCUSSÃO

A meningite causada por HIB, pelas suas características epidemiológicas, é um tema relevante em Saúde Pública, sendo a idade, um dos principais fatores predisponentes para a ocorrência da doença. No Brasil, o HIB é o principal causador de meningite bacteriana no primeiro ano de vida. Ademais, perspectivas para o tratamento medicamentoso das infecções causadas por HIB são limitadas, devido ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana^{29,127}, e, por conseguinte, havendo restrições à quimioprofilaxia. Nesse particular, ressalta-se a importância da vacinação, como instrumento de prevenção primária e de controle das doenças invasivas causadas por HIB.

Sabendo-se que alguns fatores como, rede de frio, administração correta da vacina e aderência à vacinação, por parte da população, bem como que diferenças sócio-econômicas podem, em maior ou menor intensidade, exercer influência sobre a efetividade da vacinação, julgou-se oportuno, avaliar o impacto da vacina contra a meningite por HIB, sobre os indicadores de morbi-mortalidade, em diferentes regiões brasileiras.

À luz destas considerações, a análise da tendência temporal dos indicadores, no período histórico (pré-vacinação) e no período após a introdução da vacina contra HIB no PNI (período de validação), constituiu-se na principal estratégia para a realização do presente trabalho.

Os dados contidos no Sistema de Informação em Saúde (SIS), embora propiciem estudos sobre tendências seculares de diferentes agravos, têm sido restritos, em sua maioria, às análises de tendência da mortalidade, em virtude da

consolidação do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) ser a mais antiga e estar atrelada à Classificação Internacional de Doenças.⁵

A partir de 1975, foram implantados, no Brasil, sistemas de informações sobre mortalidade, e sobre doenças transmissíveis como a raiva, a meningite e a poliomielite.⁹² A partir do início da década de 90, com a implantação do SUS, políticas de reestruturação do SIS estão sendo desenvolvidas, com vistas à análise da situação de saúde, considerando as condições de vida da população e o dinamismo do processo saúde-doença.¹⁷ Nesta perspectiva, o estudo de tendências temporais das enfermidades permite recuperar, em parte, alguns elementos desse dinamismo, tais como as mudanças no perfil epidemiológico de diferentes agravos, na população, e variações cíclicas que permitem identificar as características das tendências seculares. Embora este tipo de estudo apresente a limitação de expressar quantitativamente o processo, sem uma apreensão dos seus elementos não quantificáveis,⁵ possibilita a geração de hipóteses e associações especulativas.

Historicamente, sabe-se que o sistema de notificação compulsória no Brasil é permeado por problemas de subnotificação, escassez de laboratórios de referência para confirmação diagnóstica e empecilhos para investigação epidemiológica no nível local, sendo que essas dificuldades podem ser mais ou menos acentuadas, dependendo do desenvolvimento regional. Salienta-se o despreparo dos profissionais em notificar casos, o que pode ser atribuído ao desconhecimento da dimensão das ações de Saúde Pública, decorrentes das informações geradas, a partir destas bases de dados.

Apesar das limitações conhecidas sobre os dados nacionais de notificação compulsória, essa fonte fornece subsídios para o conhecimento dos indicadores de incidência, mortalidade e letalidade de agravos como as meningites por HIB,

disponibilizando informações sobre a sua magnitude e suas variações no tempo e no espaço. Entre as doenças invasivas causadas por HIB, a meningite é uma das doenças passíveis de controle, mediante ações de vigilância epidemiológica, relacionadas à obrigatoriedade da notificação e hospitalização dos casos.

Um mesmo evento pode ser considerado em diferentes fontes de informação, pois os sistemas não deveriam ser mutuamente exclusivos. Desta forma, a ocorrência de uma doença poderia ser considerada a partir da internação hospitalar, da notificação compulsória, da declaração de óbito por uma determinada causa, e, deste modo, o evento deveria constar em todos os bancos alimentados por estas fontes de informação. A base de dados utilizada no presente estudo foi a do SINAN, pois, além do sub-registro de óbitos por meningite por HIB, ocorrido na base do SIM, conforme mencionado (Anexo A), os dados disponibilizados pelo SINAN também incluem **os casos** de meningite por HIB, segundo faixa etária e ano calendário, permitindo, além dos indicadores de mortalidade, a construção de indicadores de incidência e letalidade para o estudo de séries temporais.

A especificidade do agente etiológico é de fundamental importância para notificação de casos de meningites, sendo a proporção de casos com agente etiológico identificado, um bom indicador da qualidade da Vigilância Epidemiológica.⁸² Com o propósito de verificar em que medida as meningites bacterianas com etiologia não especificada poderiam influenciar os indicadores do presente estudo, estimou-se a incidência de meningites bacterianas sem especificação etiológica que variou entre 3 e 5 casos/100.000 hab. no Brasil e macrorregiões, no período entre 1983 e 2002. Constatou-se que esse indicador apresentou maior magnitude nas regiões Sul e Sudeste.²⁴ É possível supor, que a

baixa incidência de meningites sem especificação etiológica encontrada, tenha exercido pouca influência sobre os resultados encontrados no presente estudo.

No estágio atual de transição demográfica e epidemiológica, a dinâmica do perfil de saúde da população brasileira reforça a necessidade de reformulação do atual sistema de vigilância e monitorização, maximizando sua capacidade de acompanhar a evolução do quadro epidemiológico.⁸⁵ O sistema de vigilância para meningites é uma importante fonte de informação epidemiológica, no que se refere à identificação da população submetida ao risco de contrair a enfermidade, à especificidade dos agentes patogênicos e à identificação da rede causal necessários para o planejamento de medidas de proteção em Saúde Pública. Considera-se, entretanto, que, além do aprimoramento do sistema de notificação, torna-se necessário garantir a qualidade das informações para a identificação de grupos vulneráveis.

A utilização de uma série histórica longa (20 anos) viabilizou o acompanhamento dos indicadores em diferentes regiões geográficas e em distintos períodos de implantação de Políticas de Saúde Pública no Brasil. Esta estratégia, por outro lado, permitiu a avaliação do impacto da vacinação contra HIB, no período.

Conforme já mencionado, outras metodologias para a avaliação do impacto foram utilizadas por outros autores. Entretanto algumas são de aplicabilidade relativa em estudos nacionais, devido a vários fatores, entre eles, à escassez de informações essenciais junto ao atual sistema de vigilância e ao custo elevado para a realização de estudos epidemiológicos analíticos, principalmente, no nível local.

Os resultados deste estudo indicaram que as magnitudes mais elevadas de incidência de meningites causadas por HIB ocorreram em menores de 5 anos, durante o período pré-vacinal (Tabelas 3 a 8). Resultados semelhantes foram

também relatados em estudos realizados no Uruguai, Cuba e Inglaterra.^{41,98,103} Por outro lado, nessa faixa etária, ocorreu a maior proporção de casos (83%), resultado esse que corrobora os achados de outros autores.^{3,7,46,66,123}

A predominância de meningites por HIB, em menores de 5 anos, com concentração em crianças com idade inferior a 2 anos^{7,44}, é decorrente, entre outros fatores, de sua baixa capacidade imunológica para produção de anticorpos anti-PRP (Poliribosilribitol fosfato). Em regiões onde a vacina não foi introduzida, a proteção contra o HIB pôde ser estimulada através de infecções subclínicas pelo sorotipo b, ou pela presença de antígenos semelhantes ao PRP, encontradas em algumas espécies bacterianas, especialmente as enterobactérias.¹¹³ O contato com as enterobactérias, durante a vida, estimula a produção desses anticorpos. Em virtude do alto risco da doença em menores de 1 ano de idade, a vacinação deve ser iniciada, precocemente, o que justifica, a princípio, a estratégia de vacinação em crianças menores de 2 anos de idade.

A maior magnitude da mortalidade em menores de 1 ano de idade pode ter sido decorrente dos mecanismos de defesa imunológicos, como acima mencionado, que, nessa faixa etária, não estão completamente desenvolvidos. Por outro lado, os sintomas clínicos em lactentes e, em menores de 1 ano, podem não ser específicos para as meningites. Tais mecanismos podem provocar retardo no diagnóstico e na aplicação do tratamento, favorecendo pior prognóstico, e, conseqüentemente, aumento do número de óbitos.⁴⁶ Além destes mecanismos, a ocorrência da meningite por HIB poderia estar relacionada à exposição a conhecidos fatores de risco como: **a)** aumento da densidade demográfica que favorece a disseminação de doenças de transmissão respiratória; **b)** diminuição do tempo de aleitamento

materno exclusivo; **c)** aumento do número de fumantes por domicílio e **d)** aumento da permanência de crianças em creches e escolas.^{37,62, 67,107,119}

A magnitude dos indicadores encontrada no presente estudo poderia ser ainda mais elevada, se outros fatores tivessem sido considerados. Por exemplo, sabe-se que nem todos os casos são objeto de investigação microbiológica e os cultivos disponíveis para a identificação do HIB, nem sempre são isentos da exposição prévia aos antibióticos. A cobertura incompleta do sistema de informações pode também excluir alguns casos do Sistema de Vigilância. Historicamente, em hospitais privados (não conveniados ao SUS), não se preenchem as fichas de investigação para todos os casos diagnosticados e, quando há preenchimento, nem todas as fichas são notificadas.⁸⁶

Os dados do presente estudo permitiram observar que, a partir de 1988, houve um incremento dos coeficientes de incidência e mortalidade no Brasil e regiões, que poderia estar relacionado com o processo de municipalização e aprimoramento de ações de Vigilância Epidemiológica nas três esferas de governo, contribuindo, para a efetivação dos registros de notificação compulsória.^{16,109} É possível que tal incremento possa estar relacionado com a melhora progressiva na qualidade do diagnóstico a partir de 1989, no Brasil, quando os casos anteriormente relatados com base em diagnóstico bacterioscópico (bacilo Gran Negativo) passaram a ter identificação do agente etiológico.⁴⁷ Por outro lado, e de modo geral, a proporção de casos, óbitos e população com idade ignorada, no Brasil e macrorregiões, foi mais acentuada na década de 90 (ANEXO B). Esta concentração de eventos, em indivíduos com idade ignorada, principalmente no período especificado, pode ter, de alguma forma, afetado a magnitude dos coeficientes, nos estratos etários considerados para o estudo.

A crescente migração populacional para as periferias das metrópoles e para os grandes centros urbanos contribuiu para o aumento do contingente populacional nesses locais, acentuando as desigualdades sociais e a aglomeração desordenada e favorecendo o aparecimento de doenças infecto-contagiosas.⁹³ Os resultados desse estudo revelaram que os coeficientes de incidência de maior magnitude foram observados nas regiões Sul e Sudeste, o que pode estar relacionado com o fato de essas regiões apresentarem maior densidade demográfica⁹³ que as outras regiões do estudo.

Torna-se oportuno destacar uma importante limitação para a realização de estudos epidemiológicos, cuja proposta é a construção de indicadores de saúde, e referente a possíveis variações no numerador ou denominador, que podem interferir na acurácia das estimativas. Por exemplo, nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, que apresentaram os coeficientes de maior magnitude, a proporção de casos e/ou óbitos com idade ignorada foi menor que nas regiões Norte e Nordeste que apresentaram coeficientes de menor magnitude. É possível supor que a exclusão de casos ou óbitos, com idade ignorada, tenha interferido na acurácia dos coeficientes, estimados para essas regiões. Por outro lado, é plausível pensar que pequenas subtrações nos numeradores deveriam conduzir a um baixo impacto nas estimativas, ao se levar em consideração que a magnitude dos denominadores dos coeficientes (população de referência) tende ao infinito...

Antes da introdução da vacinação, em todas as regiões estudadas, com exceção das regiões Norte e Nordeste, houve aumento da magnitude da mortalidade de meningites por HIB. Uma possível explicação para a diminuição da magnitude dos coeficientes nas regiões Norte e Nordeste, pode ser a proporção elevada de

óbitos com idade ignorada durante o período, principalmente na década de 90, que atingiram valores máximos de 55,56% e 61,43%, respectivamente (ANEXO B).

A utilização de bases secundárias de dados para a condução deste estudo pode ter limitado a exploração de informações relacionadas aos fatores de risco para as meningites. Por outro lado, informações relacionadas a possíveis fatores de risco, em bases agregadas, quando disponíveis, o são apenas para anos esparsos da série histórica considerada.

Monteiro et al.⁸⁵ referem que melhorias substanciais, com relação à assistência ao parto e imunizações, entre 1986 e 1996, foram observadas em todas as macrorregiões brasileiras, embora tais melhorias tenham sido superiores na região Centro-Sul do país, quando comparadas com as regiões Norte e Nordeste, o que pode ter contribuído para as diferenças regionais encontradas nos indicadores.

No que pese a heterogeneidade das macrorregiões brasileiras, as variações regionais observadas nos indicadores devem ser objeto de avaliações futuras, pois além dos fatores supra mencionados que poderiam explicar essas diferenças, há também que se levar em consideração fatores de ordem genética, ambiental e/ou cultural, bem como sua possível interação, e que poderiam compor o complexo causal destes eventos.^{2,112}

De um modo geral, a letalidade pode ser afetada pela subnotificação diferenciada de casos e óbitos, pois as chances de especificação diagnóstica nos casos que morrem são diferentes e menores, em relação aos casos que sobrevivem. Quando um caso de meningite vai a óbito, dificilmente espera-se os resultados dos exames laboratoriais para o preenchimento da Declaração de Óbito e da Ficha de Investigação Individual, o que pode superestimar a notificação de óbitos atribuídos às meningites bacterianas não especificadas, tanto no SINAN quanto no SIM.

Verificou-se, neste estudo, que os coeficientes de letalidade apresentaram magnitudes elevadas, principalmente em menores de 5 anos de idade, tanto no Brasil, quanto nas suas regiões.

A letalidade, nas regiões Norte e Nordeste, apresentou magnitude mais elevada em menores de 1 ano, enquanto na região Norte, estas proporções sofreram muitas oscilações. Uma possível explicação para esse fato pode estar relacionada com as dificuldades de acesso aos serviços de Saúde Pública e que são mais acentuadas nessas regiões que apresentam menor contingente de pessoas beneficiadas por sistemas suplementares de saúde.²¹

Devido à escassez de estudos epidemiológicos sobre as doenças invasivas causadas por HIB, nos países em desenvolvimento, a inclusão da vacina, em seus Programas de Imunização, esteve embasada em informações provenientes de estudos internacionais que identificaram estas doenças como um dos maiores problemas de Saúde Pública no mundo^{18,67,124} e também na reconhecida eficácia e efetividade da vacina conjugada contra HIB.^{11,12,13,40,56,68,87}

Após a introdução das vacinas conjugadas contra HIB na rotina do Programa de Imunização nos anos 90, as doenças por HIB praticamente desapareceram da Europa Ocidental, Canadá, Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia.¹²⁶ As vacinas conjugadas também se mostraram eficazes na prevenção das doenças invasivas causadas por HIB nos países em desenvolvimento.^{68,87} Embora o estudo não tivesse por objetivo a avaliação da eficácia vacinal, os resultados apóiam a conclusão de que a vacina, no Brasil, apresentou um impacto positivo sobre as meningites causadas por HIB.

Historicamente, poucas vacinas têm induzido tão relevante declínio da doença, em um período de tempo tão curto, quanto as vacinas conjugadas contra

HIB.^{38,58,78,94} O tipo de conjugado escolhido (PRP-HbOC) para o Brasil foi identificado como produtor de níveis superiores de anticorpos, em relação às vacinas conjugadas com PRP-D e PRP-OMP, e equivalente ao PRP-T, tendo resultado em uma vacina segura e eficaz.^{118,119}

A eficácia da vacina associada à elevada cobertura vacinal^{24,104} pode explicar a acentuada redução dos coeficientes de incidência e mortalidade de meningites por HIB, observados no Brasil e em suas macrorregiões, a partir de 1999. Os resultados desse estudo assemelham-se aos relatados em diversas regiões do mundo, onde a vacinação também provocou redução acentuada da incidência, em menores de 5 anos de idade^{1,6,32,58,78,128}, e também onde tal redução esteve associada ao aumento da cobertura vacinal.^{42,104}

Alguns autores, ao avaliarem o impacto do programa de vacinação contra HIB, apresentaram resultados similares quanto à redução da magnitude dos coeficientes de incidência, tendo utilizado intervalos de tempo nos períodos pré e pós-vacinais semelhantes aos do presente estudo.^{41,50,73,98,104,128}

Embora a população alvo, no país, seja constituída por crianças com idade inferior a 4 anos, observou-se também uma baixa incidência nas faixas etárias acima de 5 anos, que pode ter sido decorrente do efeito da imunidade natural e/ou coletiva.¹¹⁹ Há que se considerar também que os poucos casos que ocorreram nessas faixas etárias poderiam estar relacionados com condições sócio-econômicas, ambientais e nutricionais adversas. Poder-se-ia atribuir tal redução à diminuição de portadores-sãos em coortes vacinadas e seus conseqüentes efeitos indiretos sobre a comunidade, uma vez que a vacina, além de conferir proteção direta aos indivíduos imunizados, pode minimizar os danos produzidos pelo patógeno, através da redução da prevalência de microorganismos circulantes no ambiente.^{87,119} Esses

achados estão também em consonância com estudos publicados previamente por Vadheim et al.¹¹⁴, Slack¹⁰³, CDC³¹ e Booy et al.¹² sobre estimativa da eficácia da vacina conjugada.

Com exceção da região Nordeste, o padrão da tendência para a incidência e mortalidade, encontrado para o Brasil e suas regiões, foi muito semelhante. Tomando-se por referência as retas de “previsão” (forecasting) para esses indicadores, poder-se-ia esperar que continuassem em ascensão, caso a vacina não tivesse sido introduzida na rotina do PNI.

Em relação à letalidade ocorreu o inverso. A tendência já apresentava declínio antes mesmo da introdução da vacina. A tendência de declínio observada, antes mesmo da introdução da vacina, entre outras possíveis explicações, pode ter sido decorrente da melhoria das condições de vida da população⁸⁴ e dos avanços obtidos na área de tecnologia em saúde, como a introdução, em larga escala, de antibióticos específicos nas décadas de 80 e 90.

A redução acentuada dos coeficientes de letalidade, apenas a partir de 2002, sugere que a vacinação pode levar três anos, em média, para exercer seu efeito sobre o prognóstico da meningite por HIB. Uma possível explicação seria a persistência da severidade da doença mesmo após a vacinação. O impacto da vacinação sobre este indicador não foi tão expressivo como o observado para os coeficientes de incidência e de mortalidade, talvez em virtude do fato de que a letalidade já apresentava um padrão de declínio, antes mesmo da introdução da vacina.

Nas regiões em que ocorre melhor cobertura vacinal, espera-se que o impacto seja observado mais precocemente. Segundo dados do DATASUS (2003), as regiões Centro-Oeste e Sudeste apresentaram melhores coberturas vacinais

(média de 65% entre 1999 e 2002), o que pode ter contribuído para um maior impacto observado nestas regiões, em relação à incidência e mortalidade. Nas regiões Norte e Nordeste, não foi possível detectar o impacto da vacinação sobre a letalidade, o que pode estar relacionado com o fato de essas regiões terem apresentado cobertura vacinal menor (média de 49% entre 1999 e 2002).²⁴

A diminuição brusca de casos e óbitos de meningites por HIB, reforça a eficácia da vacina conjugada no Brasil. Entretanto, a ampliação da cobertura vacinal, no país, bem como o monitoramento das doenças invasivas por HIB, devem ser estimulados, visto que a erradicação da doença depende da eliminação do bacilo.

Segundo Heath et al.⁵⁷, mesmo após a vacinação em larga escala, alguns casos de doença invasiva podem ocorrer. Entre os fatores de risco de ordem clínica e imunológica, relacionados com o surgimento de casos, destacam-se a prematuridade; idades inferiores a 1 ano; a Síndrome de Down e o câncer infantil que contribuem para a resposta imunológica deficiente. Entretanto, outros fatores devem ser considerados no aparecimento de casos novos, tais como, a estocagem deficiente do produto ou erro na administração da vacina. Segundo Ruocco et al.⁹⁸ os poucos casos novos, relatados em regiões onde a vacina contra HIB foi introduzida, ocorreram em pessoas com esquema de vacinação incompleto, nos grupos etários que não receberam a vacina ou em pessoas não imunizadas.

Deve-se considerar, por outro lado, que o agente patogênico pode ser re-introduzido facilmente no ambiente devido ao intercâmbio de pessoas. Considerando-se que casos da doença invasiva por HIB ainda podem ocorrer devido ao resíduo de “não vacinados” em população com cobertura vacinal insatisfatória, ou que não tiveram o benefício da imunidade de grupo^{48,95}, e ainda, o resíduo relacionado à eficácia da vacina^{30,64}, recomenda-se que o controle da doença

invasiva causada por HIB deva continuar a ser incentivado, por meio da conscientização coletiva sobre a gravidade dessas doenças, ao lado de ações de vigilância e melhor estruturação do sistema de saúde. Todas as vacinas conjugadas contra HIB conferem proteção contra as doenças, e reduzem a proporção de portadores nasofaríngeos.^{48,51,99} Além da diminuição na magnitude dos indicadores, no Brasil e regiões, é de se esperar que a vacinação tenha produzido outros benefícios como a redução do número de internações e dos custos hospitalares; a prevenção de seqüelas; a economia de gastos com reabilitação e a redução de outras doenças invasivas.

O curto período de tempo disponível para a avaliação do impacto da vacina contra HIB, no Brasil, reforça a recomendação, em futuro próximo, de continuidade do estudo, em série histórica mais longa, no período subsequente à introdução da vacina no PNI.

Em suma, no que pese o curto período de tempo disponível para o estudo no período pós-vacinal, os resultados revelaram um impacto positivo das estratégias de vacinação contra HIB no Brasil, destacando-se que o acompanhamento de intervenções desta natureza deve ser de caráter contínuo, mediante sua monitorização pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica com o aperfeiçoamento simultâneo do Sistema de Informação em Saúde.

Apesar das limitações decorrentes de estudos realizados, a partir de bases secundárias de dados, a metodologia escolhida permitiu a construção das estimativas, e sua previsão (indicadores esperados), possibilitando a identificação do impacto da vacinação contra HIB, sobre os diferentes indicadores (indicadores observados), em diferentes regiões do Brasil.

A coleta sistemática e o aprimoramento das informações relacionadas à notificação compulsória das meningites causadas por HIB, ao lado da ampliação da cobertura vacinal, podem maximizar o controle da doença no país e oferecer subsídios para a seleção adequada de estratégias de planejamento, gerenciamento e avaliação contínua de Programas de Promoção e Proteção à Saúde.

7 – CONCLUSÕES

- A estratégia de vacinação adotada no Brasil, para a faixa etária de menores de 4 anos, reduziu a morbi-mortalidade de meningite causada por HIB, inclusive, em faixas etárias não vacinadas.
- A incidência de meningites causadas por HIB, no Brasil e macrorregiões, alcançou maior magnitude na faixa etária de “menores de 1 ano”, seguida pela faixa de “1 a 4 anos”. Nas faixas etárias de “5 a 9 anos” e de “10 anos e mais”, a incidência foi menor que 1 caso/100.000 hab.ano. Observou-se, após 1988, um aumento na magnitude desse indicador em menores de 5 anos de idade.
- Os coeficientes de incidência de menor magnitude foram observados nas regiões Norte e Nordeste, e os de maior magnitude na região Centro-Oeste.
- De um modo geral, em todas as faixas etárias, houve diminuição acentuada dos coeficientes de incidência, após a introdução da vacinação contra HIB, embora apenas os indicadores de mortalidade e letalidade tenham alcançado valores nulos em 2002.
- Com relação à mortalidade, os coeficientes de maior magnitude foram observados em “menores de 1 ano” e nos de “1 a 4 anos”, em toda a extensão da série histórica. Nas faixas etárias acima de 5 anos, os coeficientes foram praticamente nulos. Após a introdução da vacinação, os coeficientes de mortalidade, em todas as faixas etárias, diminuíram em magnitude, atingindo zero óbitos/100.000 hab.ano, em 2002.
- Os coeficientes de mortalidade de menor magnitude foram observados nas regiões Norte e Nordeste.

- Com relação à letalidade, os coeficientes de maior magnitude foram observados em “menores de 1 ano” e nos de “1 a 4 anos”, ao longo da série histórica. Entre todas as regiões, a região Nordeste apresentou os coeficientes de letalidade de maior magnitude, em menores de 1 ano.
- De modo geral, a magnitude dos coeficientes de letalidade, embora com patamares elevados até 2001, apresentou diminuição ao longo da série, o que pode estar relacionado à melhoria das condições de vida da população e aos avanços obtidos na área de tecnologia em saúde.
- A redução abrupta dos coeficientes de letalidade, apenas a partir de 2002, sugere que a vacinação pode levar até três anos, em média, para exercer seu efeito sobre o prognóstico da meningite por HIB.
- Com exceção da região Nordeste, o padrão da tendência para a incidência e a mortalidade, no Brasil e regiões, foi semelhante no período pré-vacinação (ascensão), detectando-se declínio após a introdução da vacina na rotina do PNI.
- Nas regiões Centro-Oeste e Sudeste, o impacto da introdução da vacina sobre a incidência e a mortalidade foi mais precoce (1999-2000), em relação às outras regiões do estudo, talvez pelo fato de essas regiões terem apresentado coberturas vacinais mais elevadas.
- Para o Brasil e para as regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste (nesta, somente para menores de 1 ano), a tendência da letalidade foi de declínio em toda a série histórica.
- Nas regiões Norte e Nordeste, e para ambas as faixas etárias, a introdução da vacinação não ocasionou impacto sobre a letalidade, o que pode ser decorrente de menor cobertura vacinal.

- Para todas as regiões estudadas, a vacinação apresentou maior impacto sobre os indicadores de incidência e mortalidade que sobre os indicadores de letalidade.
- Os resultados encontrados no estudo reforçam a relevância do Programa de Vacinação contra HIB e o impacto positivo da vacinação no Brasil, que pode favorecer, inclusive, as faixas etárias não vacinadas.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Agudelo CI, Munoz N, De La Hoz F. Evaluación rápida del impacto de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* serotipo b en Colombia. Rev Panam Salud Publica/ Pan Am J Public Health 2000;8(3):181-183.
- 2- Bakir M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G, et al. Pharyngeal colonization with *Haemophilus influenzae* type b among health Turkish infants and children. Pediatrics International 2002;44:381-386.
- 3- Baraff LJ, Wehrle PF. Epidemiology of pediatric meningitis: Los Angeles Country, 1975 (abstract). Pediatric Research 1977;11:434.
- 4- Barbour ML, White-Mayon RT, Coles C, Crook DWM, Moxon ER. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. The Journal of Infectious Disease 1995;171:93-98.
- 5- Barreto ML, Carmo EH. Mudanças em padrões de morbi-mortalidade: conceitos e métodos. In: Monteiro, CA, (organizador.). Velhos e novos males da saúde no Brasil: evolução do país e suas doenças. 2 ed Aumentada, São Paulo: HUCITEC/NUPESN-USP; 2000.p.17-30.
- 6- Bath S, Bisgard K, Murphy T. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children – United State, 1998-2000. JAMA 2002;51:234-237.
- 7- Barton-Forbes MA, Samms-Vaughan M. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* invasive disease in Jamaica. 1990-1993. West Indian Med J 2000;49(3):200-204.
- 8- Battaglin CR, Maluf EM, Reimann JM, Mutta T, Cruz RR, Sato RMY. Avaliação de 1 ano de implantação da vacina contra meningite por *Haemophilus influenzae* b (Hib) no calendário de imunização de rotina no município de Curitiba, Paraná. In: Congresso Internacional de Epidemiologia, 1998, Rio de Janeiro:EPIRIO, 1998.
- 9- Bisgard KM, Bath S, Srivstava P, Cortese M. *Haemophilus influenzae* type b invasive disease. In: Surveillance Manual, 3ª ed; 2002. p.1-11.
- 10- Bouskela MAL. Revisão sobre os aspectos epidemiológicos do *Haemophilus influenzae* tipo b. [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1995.
- 11- Booy R, Hodgson S, Carpenter I, Mayon-White RT, Slack MPE, et al. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-TT. Lancet 1994;344:362-6.
- 12- Booy R, Heath PT, Slack MPE, Begg N, Moxon ER. Vaccine failures after primary immunization with *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine without booster. Lancet 1997;349:1197-1202.

- 13- Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Hiatt R, et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in United States population of 61080 children. *Pediatrics Infect Dis J* 1991;10:97-104.
- 14- Bower C, Condon R, Payne J, Burton P, Watson C, Wild B. Measuring the impact of conjugate vaccines on invasive *Haemophilus influenzae* type-b infection in Western Australia. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 1998; 22(1):67-72.
- 15- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Informe epidemiológico do SUS. Brasília, 1992;p.53-97.
- 16- Brasil, Ministério da Saúde. Norma Operacional Básica. NOB 001/96.
- 17- Brasil. Ministério da Saúde. Meningite por *Haemophilus influenzae*. In: Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Fundação Nacional de Saúde 1998.p.1-4.
- 18- Brasil. Ministério da Saúde. Informe técnico para a implantação da vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b. Brasília Centro Nacional de Epidemiologia 1999.
- 19- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Imunizações: Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: URL: <http://www.funasa.gov.br/imu/imu01.htm>. [2003 April 10].
- 20- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Imunizações: Calendário básico de vacinação. Disponível em: URL: <http://www.funasa.gov.br/imu/imu02.htm>. [2003 April 10].
- 21- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Anuário Estatístico de Saúde do Brasil 2001. Disponível em: URL:<http://portal.saude.gov.br/saude/aplicacoes/anuario2001/cober/Mcobert13.cfm>. [2003 April 26].
- 22- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia. Banco de dados: casos confirmados e notificados de meningites – Brasil, Brasília: 2003.
- 23- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Base de Dados populacionais por faixa etária: Brasil e Regiões. 2003.
- 24- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informação e Informática do SUS. Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: URL:<http://www.datasus.gov.br/catalogo/pni.htm> [2003 April 26].
- 25- Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores e dados básicos para a saúde (IDB). Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

- 26- Bricks LF. Análise crítica sobre o uso das vacinas conjugadas contra o *Haemophilus influenzae* do tipo b em diferentes países. *Pediatria (São Paulo)* 1998;20(3):216–29.
- 27- Burns IT, Zimmerman RK. *Haemophilus influenzae* type b disease, vaccines, and care of exposed individuals. *J Fam Pract* 2000; 49(9):S7-S14.
- 28- Carvalho LFA, Guimarães SR. Meningite por *Haemophilus influenzae* b no Distrito Federal. *Brasília Médica* 1995;32(1):55–57.
- 29- Casagrande ST, Vicente EJ, Landgraf IM, Kobata AMM. A antimicrobial resistance patterns of *Haemophilus influenzae* isolated from patients with meningitis in São Paulo, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000;33 (3):295-300.
- 30- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendation for use of *Haemophilus influenzae* Type b conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis and *Haemophilus* b vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and mortality Weekly Report (MMWR)* 1993;42:01-15.
- 31- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* Type b disease among infants and children – United States, 1987-1995. *Morbidity and mortality Weekly Report*. 1996;45:901-906.
- 32- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* Type b disease among infants and children – United States, 1987-1997. *Morbidity and mortality Weekly Report*. 1998; 47(46):993-998.
- 33- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial Pneumonia. Part I. Issues on prevention of nosocomial pneumonia, 1994. Disponível em: URL:<http://www.cdc.gov.br>, [2003 March 09].
- 34- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) Disease, Dezembro 2002. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov.br>. [2003 mach 07].
- 35- Chatfield C. Some recent developments in time-series analysis. *J.R.Statist.Soc.* 1977;140(4):492-510.
- 36- Clements DA, Booy R, Dagan, R. Comparison of the epidemiology and cost of *Haemophilus influenzae* type b disease in five western countries. *The Pediatrics Infectious_Disease Journal* 1993;12 (5):362–367.
- 37- Cochi SL, Fleming DW, Hightower AW, Limpakarnjanarat K, Facklam RR, Smith D, et al. Primary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: A population based assessment of risk factors. *The Journal of Pediatrics* 1986;108:887-896.

- 38- Dagan R, Fraser D, Roitman M, Slater P, Anis E, Ashkenazi S, et al. The Israeli pediatric bacteremia and meningitis Group. Effectiveness of a nationwide infant immunization program against *Haemophilus influenzae* type b. *Vaccine* 1999;17:134-141.
- 39- Dean J. Epi Info: Computer programs for epidemiology. Atlanta, División of Surveillance and epidemiology studies, Epidemiology programs Office. Center for Disease Control, 1997.
- 40- Decker MD, Edwards K. *Haemophilus influenzae* type b vaccines: history, choice and comparisons. *The Pediatrics Infectious Disease Journal* 1998;17(9):113-116.
- 41- Dickinson FO, Pérez AE, Galindo MA, Quintana I. Impacto de la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en Cuba. *Rev Panam Salud Publica* 2001;10(3):169-173.
- 42- Enders PI, Trepka MJ, Davis JP. Impact of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccines on *Haemophilus influenzae* meningitis in Wisconsin. *Wisconsin Medical Journal* 2000:45-47.
- 43- Evans AS. The eradication of communicable diseases: myth or reality? *Amer J Epidemiol* 1985;122:199-207.
- 44- Ferraz IQ, Figueiredo AVA, Martins RP, Scala RS, Moreira TCR, Silva TE. Ocorrência de meningites por *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* no Distrito Federal, no período de 1989 a 1995. *Revista de Saúde do Distrito Federal* 1996;7:19-24.
- 45- Ferreira OS, Magalhães M, Veras A. Bacteriologia das pneumonias da criança em material colhido por punção pulmonar, na cidade do Recife. *J Pediatr Rio de Janeiro* 1978;44:160-163.
- 46- Focaccia R, Oselka G. Meningites bacterianas e imunizações: Esquema básico. *In: Veronesi R. Tratado de Infectologia*. São Paulo: Atheneu, 1996. p.805 – 828.
- 47- Freitas HSA, Oliveira RA, Souza, BCM. Meningite por Hemophilus – Brasil 1987/1991, Informe Epidemiológico do SUS, CENEPI 1993;jul./ago.,p.35-56.
- 48- Fry, AM, Lurie, P, Gidley, M, Schmink S, Lingappa, J, Fischer, M, et al. *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Pennsylvania: reasons for persistent disease. *Pediatrics*.2001; 108(4): Disponível em: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/4/e60>; Hib vaccine, Amish.
- 49- Funkhouser A, Steinhoff MC, Ward J. *Haemophilus influenzae* disease and immunization in developing countries. *Reviews of Infectious Disease*, 1991;13(sup 1):542-54.
- 50- Gallo G, Atti MLCD, Cerquetti M, Piovesan C, Tozzi AE, Salmaso, S. Impact of a regional vaccination programmer in Italy. *Vaccine* 2002;20:993-995.

-
- 51- Goldbaltt D, Miller W, Mccloskey N, Cartwrigth K. Immunological response to conjugate vaccines in infants; follow up study. *BMJ* 1998;316:1570-1571.
 - 52- Gomes I, Melo R, Nascimento MHC, Ferreira A, Góes J, Barreto I, et al. Prognosis of bacterial meningitis in children. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 1996;53(3):407-411.
 - 53- Hay JW, Daum RS. Cost-benefit analysis of two strategies for prevention of *Haemophilus influenzae* type b infection. *Pediatrics* 1987;80:319-329.
 - 54- Harris A, Hendrie D, Bower C, Payne J, Klerk N, Stanley F. The burden of *Haemophilus influenzae* type b disease in Australia and an economic appraisal of the vaccine PRP-OMP. *The Medical Journal of Australia*. 1994;160(7):483-488.
 - 55- Haviid A, Melbye M. Impact of the routine vaccination with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Vaccine* 2004;22:378-382.
 - 56- Heath PT. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: a review of efficacy data. *The Pediatrics Infectious Disease Journal* 1998;17(9):117-122.
 - 57- Heath PT, Booy R, Griffiths H, Clutter, Buck E, Azzopardi HI, et al. Clinical and immunological risk factors associated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure in childhood. *Clinical Infectious Disease* 2000;31:973-80.
 - 58- Heath PT, McVernon J. The UK Hib vaccine experience. *Arch Dis Child* 2002; 86:396-399.
 - 59- Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston:Little Brow, 1987.
 - 60- Howard GD Lasser ML, Reekie WD. The costs and benefits of a vaccination programme for *Haemophilus influenzae* type b disease. *South African Medical Journal* 1995;85(1):20-25.
 - 61- Hussey GD, Lasser ML, Reekie WD. The costs and benefits of a vaccination programme for *Haemophilus influenzae* type b disease. *South African Medical Journal* 1995;85(1):20-25.
 - 62- Istre GR, Conner JS, Broome CV, Hightower A, Hopkins RS. Risk factors primary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: Increased risk from day care attendance and school-age household members. *Journal of Pediatrics* 1985; 106:190-195.
 - 63- Iunes RF. Mudanças no cenário econômico. In: Monteiro CA (organizador). *Velhos e novos males da saúde no Brasil: evolução do país e suas doenças*. 2ª ed, São Paulo: Hucitec/nupesn-USP, 2000.p.33-60.

-
- 64- Jafari HS, Adams WQ, Robinson KA, Plikaytis BD, Wenger JD. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines and persistence of disease in disadvantaged populations. American Public Health Association 1999;89(3):364-368.
- 65- Jamison DT, Mosley WH. Selecting disease control priorities in developing countries. In: World Bank. Disease control priorities and developing countries. Washington, 1990. 62p.
- 66- Kamiya H, Uerara S, Kato T, Shiraki K, Togashi, T, Morishima T, et al. Childhood bacterial meningitis in Japan. The Pediatrics Infectons Disease Journal 1998;17(9):183-185.
- 67- Kristensen K. *Haemophilus influenzae* type b: epidemiology of invasive diseases, antimicrobial resistance of clinical isolates, and response to a conjugate vaccine in select risk group. Danish Medical Bulletin 1999;46(4):303-312.
- 68- Lagos R, Horwitz J, Toro J. Large scale, post licensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventing invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. Pediatric Infect Dis J 1996;15:216-222.
- 69- Landaverde MDI, Fabio JL, Ruocco G, Leal I, Quadros C. Introducción de la vacuna conjugada contra Hib em Chile y Uruguay. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J public Health 1999;5(3):200-206.
- 70- Laurenti R. Estatísticas de saúde. São Paulo: EPU, 1987.p.186.
- 71- Lessner A, Stern GA. Perceptual and orbital cellulites. Infect Dis Clin North Am 1992; 6:933-952.
- 72- Levine MM, Levine OS. Influence of disease burden, public perception, and other factors on new vaccine development, implementation, and continued use. The Lancet 1997;350:1386-1392.
- 73- Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation and implementation of *Haemophilus influenzae* type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. The Pediatric Infectious Disease Journal 1998;17(9):95-113.
- 74- Levine OS, Schwartz B. The rationale for population-based surveillance for *Haemophilus influenzae* type b meningitis. The Pediatrics Infectious Disease Journal 1998;17(9):supl.195-108.
- 75- Manson OE, Kaplan SL, Lambeth LB. Serotype and ampicillin susceptibility of *Haemophilus influenzae* causing systemic infections in children: Tree years of experience. Journal of Clinical Microbiology 1982; 15:543-546.

-
- 76- Makela PH, Takala AK, Peltola H, Eskola J. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *The Journal of Infectious Disease* 1992;165(suppl 1):2-6.
- 77- Marone SAAM, Bogar P. Otite média aguda. In: VERONESI, R. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu, 1996. p.1692-1695.
- 78- Meissner HC, Pickring LK. Control of disease attributable to *Haemophilus influenzae* type b and the National Immunization Program. *Pediatrics* 2002; 110(4):820-823.
- 79- Microsoft Corporation. Microsoft Excel, 2000, Windows 2000. Excel 2000 Copyright 2000-2003.
- 80- Midwinter KI, Hosgson RF, Marsh RR. Childhood epiglottitis in recent years. *International Journal of Pediatric Otolaryngology*, 1999;25:155-162.
- 81- Miranzi SSC, Camacho, LAB, Valente, JG. *Haemophilus influenzae* type b: situação epidemiológica no Estado de Minas Gerais, Brasil, 1993 a 1997. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2003; 19(5):1267-1275.
- 82- Miranzi SSC. Situação epidemiológica das meningites e pneumonias causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, no Estado de Minas Gerais, no período de 1993 a 1997. [Dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000, 116 p.
- 83- Monteiro L, Carvalho M, Reis PCT. Banco nacional de dados: situação dos dados existentes sobre as meningites no Brasil. In: Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, Brasília, 2001.
- 84- Monteiro CA, Iunes RF, Torres AM. A evolução do país e suas doenças: sínteses, hipóteses e implicações. In: Monteiro CA (organizador). Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e suas doenças. 2ª ed.rev. São Paulo: HUCITEC, NUPENS-USP, 2000. p.349-356.
- 85- Monteiro CA, Benício MHD, Freitas ICM. Evolução da mortalidade infantil e do retardo de crescimento nos anos 90: causas e impacto sobre as desigualdades regionais. In: Monteiro CA (organizador). Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e suas doenças. 2ª ed. São Paulo: HUCITEC, NUPENS-USP, 2000. p.393-420.
- 86- Morant A, Diez-Domingo J, Gimeno C, Muela N, Pereiró I, Brines J. Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* type b en la comunidad Valenciana. *Medicina Clínica* 1999;112(1):20-23.
- 87- Mulholland EK, Adegbola RA, Usen S. Randomized trial of *Haemophilus influenzae* type b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *The Lancet* 1997;349:1191-1197.

-
- 88- Mulholland EK, Adegbola RA. The Gambian *Haemophilus influenzae* type b vaccine trial: what does it tell us about the burden of *Haemophilus influenzae* type b diseases? The Pediatric Infectious Disease Journal 1998;17(9):123-125.
- 89- Nascimento-Carvalho CMC. Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implication for vaccination. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2001;5(2):87-97.
- 90- Nogueira SA, Fortes CQ. Infecção do sistema nervoso central. In: Schechtzer, M. Doenças infecciosas e conduta diagnóstica e terapêutica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 252-262.
- 91- Oselka G. Imunizações: esquema básico. In: Veronesi, R. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu, 1996. p.1517-1526.
- 92- Paim JS, Teixeira MGLC. Reorganização do sistema de vigilância epidemiológica na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Informe Epidemiológico do SUS 1992;1(5):27-57.
- 93- Patarra NL. Mudanças na dinâmica demográfica. In: Monteiro, CA, (organizador). Velhos e novos males da saúde no Brasil: evolução do país e suas doenças. 2ª ed. São Paulo: HUCITEC/NUPESEN-USP, 2000. p.61-78.
- 94- Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. Pediatric Infect Dis J 1998;17(9):126-132.
- 95- Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clinical Microbiology Reviews 2000;13(2):302-317.
- 96- Pena GO, Teixeira MG, Pereira SM. Meningite por *Haemophilus influenzae*. In: Doenças infecciosas e parasitárias: aspectos clínico, de vigilância epidemiológica e de controle. Guia de Bolso. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 1998.p.137-138.
- 97- Rozov T, Sakane PT, Novaes JRC. Contribuição ao estudo da etiologia das pneumopatias da infância, por meio de aspiração pulmonar transcutânea. Pediatr Prot (São Paulo) 1974;45:221-32.
- 98- Ruocco G, Curto S, Sávio M, Laurani H, Frocht R. Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b em el Uruguay: experiencia e impacto. Rev Panam Salud Publica / Am J Public Health 1999;5(3):197-199.
- 99- Santoshan M. Can *Haemophilus influenzae* type b disease be eliminated the United States? The Journal of Pediatrics 2000;137(3):295-298.

-
- 100- Saraiva MGG, Fernandes I, Carvalho IM, Amorim RDS, Sandoval JJF, Guerra MVF. Meningite por *Haemophilus* registrada no Instituto de Medicina Tropical do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 1999;32(Supl. 1):428.
- 101- Senior BA, Radkowski D, Mac Arthur C, Sprecher RC, Jones D. Changing patterns in pediatric supra-glottitis: a multi-institution-al review, 1980-1992. *Laryngoscope*, 1994;104:1314-1322.
- 102- Shapiro ED, Ward JI. The epidemiology and prevention of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b. *Epidemiologic Reviews* 1991;13:113-142.
- 103- Slack MP. Invasive *Haemophilus influenzae* disease the impacto of Hib Imunition. *J Md Micro* 1995;42:74-77.
- 104- Slack MPEF, Azzopardi HJ, Hargreaves RM, Ramsay ME. Enhanced surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England, 1990 to 1996: impact of conjugate vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1998;17(9):supl. 204-207.
- 105- Souza RB, Sardenberg R, Carvalho DM. Avaliação de custo-benefício da vacina contra *Haemophilus influenzae* no Rio de Janeiro. *In: Anais... Congresso Internacional de Epidemiologia do Rio de Janeiro - 98, Rio de Janeiro, Pôster*, 1998. p.1105.
- 106- Takala AK, Eskola J, Kaythy H. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children with a Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991;164:982-986.
- 107- Takala AK, Eskola J, Palmgren J, Ronnberg PR, Kela E, Rekola P, et al. Risk factors of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland. *J Pediatr* 1989;115:694-701.
- 108- Takala AK, Clements DA. Socioeconomic risk factors for invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *The Journal of Infectious Diseases* 1992;165(supl 1):11-15.
- 109- Teixeira C, Paim JS, Vilasbôas AL. Sus, modelos assistenciais e vigilância da saúde *In: TEIXERIA C, (organizador). Promoção e vigilância da saúde. Salvador: CEPS-ISC 2002.p22-57.*
- 110- Tendler M, Daniel-Ribeiro CT. Profilaxia da doença causada pelo *Haemophilus influenzae* type b. *Jornal de Pediatria* 1993;69(2):76-78.
- 111- Tram TT, Thinh LQ, Tram T, Nguyen NT, Pedersen FK, Schlumberger M. The etiology of bacterial pneumonia and meningitis in Vietnam. *The Pediatrics Infectious Disease* 1998;17(9):192-194.

-
- 112- Tsolia MN, Theodoridou MN. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b infections among children in Greece before the introduction of immunization. Scand J Infect Dis 1998;30:165-168.
- 113- Toledo MRF. *Haemophilus*. In: Trabulsi LR. Microbiologia Rio de Janeiro: Atheneu, 1991.p.133 – 40.
- 114- Vadheim CM, Greenberg D, Eriksen E, et al. Protection provided by *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in Los Angeles County: case-control study. Pediatric Infect Dis. 1994; 13:274-280.
- 115- Valdepeña HG, Wald ER, Rose E, Ungkanont K, Casselbrant ML. Epiglottitis and *Haemophilus influenzae* type b immunization: the Pittsburg experience – a five-year review. Pediatrics 1995;96:424-7.
- 116- Waldman EA, Jacinto da Silva, L, Monteiro CA. Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite a reintrodução da cólera. In: Monteiro CA (organizador). Velhos e novos males da saúde no Brasil: evolução do país e suas doenças. 2 ed. São Paulo: HUCITEC/NUPESEN-USP, 2000. p.195-244.
- 117- Wang Y, Vouri-Holo Painem E, et al., Relative frequency of *Haemophilus influenzae* type b pneumonia in Chinese children as evidenced by serology. The Pediatric Infectious Disease Journal 2002;21(4):271-277.
- 118- Ward J, Liberman JM, Cochi SL. *Haemophilus influenzae* Vaccines. In: Plotkin W A. Vaccines. Philadelphia:Saunders Company, 1994.p.337- 386.
- 119- Ward JI, Zangwill KM. *Haemophilus influenzae* Vaccines. In: Plotkin W. A. Vaccines. Philadelphia:Saunders Company, 1999.p.183 – 221.
- 120- Waetge D, Marangoni M. Pneumonias e supurações pulmonares. In: Schechtzer, M. Doenças infecciosas e conduta diagnóstica e terapêutica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 252-262.
- 121- Weiss D, Coplan P, Guess H. Epidemiologia de meningitis bacterianas entre crianças no Brasil, 1997 a 1998. Revista de Saúde Pública 2001;3(3):249-55.
- 122- Wenger JD. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in the United States and Canada. The Pediatrics Infectious Disease Journal 1998;17(9):132-136.
- 123- Wenger JD, Hightower AW, Falklam RR. Bacterial meningitis in the United States, 1986: Report of a multistate surveillance study. Journal of infections Disease 1990;162:1316-1323.
- 124- World Health Organization (WHO). Generic protocol for population-based surveillance of *Haemophilus influenzae* type b. Centers for Diseases Control and Prevention. Geneva: WHO, 1996. p.1-29.

- 125- World Health Organization (WHO). Accelerating the Control of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease. Geneva: WHO, 1997. p.11-13.
- 126- World Health Organization (WHO). Global Program for vaccines and immunization (GPV). Weekly Epidemiological Record . 1998;73(10):64-71.
- 127- Zanella RC, Casagrande ST, Bokermann S, Almeida SCG, Brandileone MCC. Characterization of *Haemophilus influenzae* isolated from invasive disease in Brazil from 1990 to 1999. Microbial Drug Resistance 2002;8(1): 67-72.
- 128- Zhou F, Bisgard KM, Yusuf HR, Deuson RR, Bath SK, Murphy TV. Impact of universal *Haemophilus influenzae* type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: An economic analysis. Pediatrics 2002;110(4):653-661.

<p>*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.</p>
--

9 – ANEXOS

ANEXO A

Número de óbitos por meningite-HIB, segundo ano calendário e macrorregiões brasileiras, de acordo com os Sistemas de Informação: SIM e SINAN e relação percentual do número de óbitos total entre os dois Sistemas, em cada ano.

Ano	SIM						SINAN						SIM x SINAN
	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total	%
1983	1	2	8	3	0	14	0	50	70	9	10	139	10,1
1984	1	3	35	8	0	47	2	49	99	11	19	180	26,1
1985	5	4	15	5	1	30	3	28	99	20	20	170	17,6
1986	3	3	20	5	4	35	0	22	97	10	19	148	23,6
1987	1	4	21	3	6	35	4	49	87	14	13	167	21,0
1988	3	1	20	8	2	34	8	55	100	21	28	212	16,0
1989	2	4	31	19	1	57	5	75	133	32	17	262	21,8
1990	3	6	30	16	0	55	9	74	137	38	23	281	19,6
1991	3	15	25	12	0	55	4	42	128	44	21	239	23,0
1992	5	12	15	4	3	39	7	50	153	45	29	284	13,7
1993	2	6	9	19	1	37	10	50	141	46	22	269	13,8
1994	2	6	13	17	1	39	14	57	165	53	18	307	12,7
1995	4	3	13	12	2	34	14	65	138	84	44	345	9,9
1996	2	5	16	11	3	37	15	70	141	50	31	307	12,1
1997	1	5	17	4	5	32	11	97	145	37	52	342	9,4
1998	5	7	21	9	7	49	18	48	147	37	46	296	16,6
1999	5	4	7	9	1	26	10	54	104	36	29	233	11,2
2000	3	1	5	1	2	12	14	20	31	12	11	88	13,6
2001	1	3	2	1	2	9	6	13	27	9	10	65	13,8
2002	2	0	1	2	0	5	0	0	0	0	0	0	0,0
Total	54	94	324	168	41	681	154	968	2142	608	462	4334	15,7

Fonte: Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), DATASUS/MS, 2004.

Fonte: Sistema Nacional de Agravos Notificáveis (SINAN), FUNASA/MS, 2003.

ANEXO B

Proporção de casos, óbitos e população com idade ignorada, Brasil, 1983-2002.

Ano	Casos %	Óbitos %	População %
1983	0,00	0,00	0,00
1984	0,59	1,11	0,09
1985	38,10	27,22	0,00
1986	0,00	0,00	0,00
1987	0,00	3,47	0,00
1988	0,67	0,00	0,00
1989	0,64	0,38	0,00
1990	3,38	3,20	0,00
1991	2,92	4,18	0,00
1992	3,77	1,76	0,00
1993	4,01	7,35	0,33
1994	4,87	10,03	0,33
1995	9,68	16,52	0,33
1996	19,55	20,20	0,26
1997	5,73	14,62	0,26
1998	13,92	15,28	0,26
1999	15,16	13,73	0,26
2000	0,00	0,00	0,00
2001	0,00	0,00	0,00
2002	0,00	0,00	0,00

Fonte: Fundação Nacional de Saúde/MS, 2003.

Proporção de casos, óbitos e população com idade ignorada, Nordeste, 1983-2002.

Ano	Casos %	Óbitos %	População %
1983	0,00	0,00	0,00
1984	0,00	0,00	0,00
1985	0,00	0,00	0,00
1986	1,49	0,00	0,00
1987	0,00	0,00	0,00
1988	1,94	0,00	0,00
1989	0,93	1,33	0,00
1990	1,61	0,00	0,00
1991	7,88	9,52	0,00
1992	5,47	0,00	0,00
1993	4,58	12,00	0,00
1994	5,48	15,79	0,00
1995	32,11	53,85	0,00
1996	71,47	61,43	0,30
1997	8,78	42,27	0,30
1998	18,73	31,25	0,30
1999	21,21	18,52	0,30
2000	0,00	0,00	0,00
2001	0,00	0,00	0,00
2002	0,00	0,00	0,00

Fonte: Fundação Nacional de Saúde/MS, 2003.

Proporção de casos, óbitos e população com idade ignorada, Sudeste, 1983-2002.

Ano	Casos %	Óbitos %	População %
1983	0,83	1,428571	0,00
1984	0,62	1,01	0,00
1985	62,87	43,43	0,00
1986	0,00	0,00	0,00
1987	0,00	0,00	0,00
1988	0,00	0,00	0,00
1989	0,27	0,00	0,00
1990	0,51	1,46	0,00
1991	1,27	0,78	0,00
1992	4,11	1,96	0,00
1993	1,37	0,71	0,00
1994	0,00	6,06	0,00
1995	4,90	7,25	0,00
1996	3,03	4,26	0,26
1997	1,80	0,69	0,26
1998	13,41	14,29	0,26
1999	20,47	14,42	0,26
2000	0,00	0,00	0,00
2001	0,00	0,00	0,00
2002	0,00	0,00	0,00

Fonte: Fundação Nacional de Saúde/MS, 2003.

Proporção de casos, óbitos e população com idade ignorada, Norte, 1983-2002.

Ano	Casos %	Óbitos %	População %
1983	0,00	0,00	0,00
1984	0,00	0,00	0,00
1985	0,00	0,00	0,00
1986	0,00	0,00	0,00
1987	0,00	0,00	0,00
1988	0,00	0,00	0,00
1989	0,00	0,00	0,00
1990	58,49	55,56	0,00
1991	6,90	50,00	0,00
1992	20,00	14,29	0,00
1993	11,11	40,00	4,39
1994	50,00	21,43	4,65
1995	4,40	21,43	4,64
1996	18,69	26,67	0,44
1997	28,43	36,36	0,44
1998	16,31	5,56	0,44
1999	24,05	20,00	0,44
2000	0,00	0,00	0,00
2001	0,00	0,00	0,00
2002	0,00	0,00	0,00

Fonte: Fundação Nacional de Saúde/MS, 2003.

Proporção de casos, óbitos e população com idade ignorada, Sul, 1983-2002.

Ano	Casos %	Óbitos %	População %
1983	0,00	11,11	0,00
1984	0,00	9,09	0,00
1985	0,00	0,00	0,00
1986	0,00	0,00	0,00
1987	0,00	0,00	0,00
1988	0,98	0,00	0,00
1989	0,00	0,00	0,00
1990	0,00	0,00	0,00
1991	0,34	4,55	0,00
1992	0,00	2,22	0,00
1993	8,65	8,70	0,00
1994	0,00	13,21	0,00
1995	5,88	4,76	0,00
1996	9,92	12,00	0,15
1997	6,17	5,41	0,15
1998	8,55	10,81	0,15
1999	0,37	5,56	0,15
2000	0,00	0,00	0,00
2001	0,00	0,00	0,00
2002	0,00	0,00	0,00

Fonte: Fundação Nacional de Saúde/MS, 2003.

Proporção de casos, óbitos e população com idade ignorada, Centro-Oeste, 1983-2002.

Ano	Casos %	Óbitos %	População %
1983	0,00	0,00	0,00
1984	0,94	0,00	0,00
1985	0,00	0,00	0,00
1986	0,00	0,00	0,00
1987	6,90	0,00	0,00
1988	0,81	0,00	0,00
1989	3,08	0,00	0,00
1990	1,57	8,70	0,00
1991	4,23	4,76	0,00
1992	2,17	0,00	0,00
1993	4,62	9,09	0,00
1994	1,67	0,00	0,00
1995	6,06	11,36	0,00
1996	1,74	9,68	0,21
1997	0,98	3,85	0,21
1998	2,21	0,00	0,21
1999	1,05	10,34	0,21
2000	0,00	0,00	0,00
2001	0,00	0,00	0,00
2002	0,00	0,00	0,00

Fonte: Fundação Nacional de Saúde/MS, 2003.

ANEXO C

MENINGITE POR HEMOFILUS
 BRASIL - 1985

Idade	Casos	%C	Óbitos	%Ob	Pop. Padrao	Pop. An	CM 100mil	Chorb 100mil	Casos esp.	Ob. esp.	Letalidade
m 1a	856	47,27	165	57,29	3685568	3.366.794	4,87	25,27	901,18	173,71	19,28
1-4	749	41,36	103	35,76	12862495	14.095.580	0,73	5,31	683,48	93,99	13,75
5-9	103	5,89	5	1,74	14771793	18.432.205	0,03	0,56	82,55	4,01	4,85
10-14	39	2,15	4	1,39	14252521	18.033.518	0,02	0,22	30,82	3,16	10,26
15-19	14	0,77	1	0,35	13569436	15.889.254	0,01	0,09	11,96	0,85	7,14
20-29	15	0,83	1	0,35	20966816	27.753.442	0,00	0,05	11,33	0,76	6,57
30-39	15	0,83	1	0,35	14045685	21.735.014	0,00	0,07	9,69	0,65	6,57
40-49	7	0,39	0	0,00	10379672	14.755.152	0,00	0,05	4,92	0,00	0,00
50-59	6	0,33	4	1,39	7256821	9.926.988	0,04	0,06	4,39	2,92	66,57
60-69	3	0,17	3	1,04	4470686	6.758.985	0,04	0,04	1,98	1,98	100,00
70-79	3	0,17	1	0,35	2165506	3.348.609	0,03	0,09	1,94	0,65	33,33
80e +	1	0,06	0	0,00	590603	1.189.127	0,00	0,08	0,50	0,00	0,00
TOTAL	1811	100	288	100	118897612	155.304.628	0,19	1,17	1744,74	282,68	15,90

Fonte: BGE e GT - Meningite/COVER/OGVBP/CIENEP/FLUNAS/MS

Idade	Casos	%C	Óbitos	%Ob	Pop. Padrao	Pop. An	CM 100mil	Chorb 100mil	Casos esp.	Ob. esp.	Letalidade
m 1a	856	47,27	165	57,29	3685568	3.366.794	4,87	25,27	901,18	173,71	19,28
1-4	749	41,36	103	35,76	12862495	14.095.580	0,73	5,31	683,48	93,99	13,75
5-9	103	5,89	5	1,74	14771793	18.432.205	0,03	0,56	82,55	4,01	4,85
10e +	103	0,06	15	0,05	87697756	119390089	0,01	0,09	75,86	11,02	14,56

ANEXO D

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CENTRO COLABORADOR DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE PARA
O DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA EM ENFERMAGEM

Avenida Bandeirantes, 3900 - Campus Universitário - Ribeirão Preto - CEP 14040-902 - São Paulo - Brasil
FAX: 55 - 016 - 633-3271 / 55 - 016 - 630 2561 / TELEFONES: 55 - 016 - 633 0379 / 602 3382

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA EERP/USP

CEP-EERP/USP - 0120/03

Ribeirão Preto, 17 de setembro de 2003.

zada Senhora,

Comunicamos que o projeto de pesquisa, abaixo especificado, analisado e considerado **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em sua Reunião Ordinária, realizada em 17 de setembro de 2003.

Protocolo: nº 0390/2003

Projeto: Análise de Tendência Temporal: uma Alternativa para Avaliação do Impacto da Vacinação Contra Haemophilus Influenzae Tipo B, no Brasil

Pesquisadores: Suzana Alves De Moraes / Sybelle de Souza Castro Miranzi

Em atendimento à Resolução 196/96, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

Profª Drª Maria Suely Nogueira
Coordenadora do CEP-EERP/USP

a. Sra.

Profª Drª. Suzana Alves De Moraes

Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP