JOSE CÁSSIO DE MORAES

WEB

EPIDEMIOLOGIA DAS MENINGITES BACTERIANAS POR *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e ENTEROBACTÉRIAS NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, 1960-77.

Tese de doutoramento apresentado à
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de
São Paulo, Departamento de Epidemiologia para
obtenção do título Doutor em Saúde Pública.

Orientador : Professor Doutor Edmundo Juarez

São Paulo

1988

A meus pais

Jeanne

Janaina

Daniela

A G R A D E C I M E N T O S

Ao Professor Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão o meu primeiro mestre em Epidemiologia.

Ao Prof. Dr. Edmundo Juarez, nosso orientador, pelo seu interesse e dedicação à Saúde Pública.

Ao Prof. e especial amigo Dr. José da Silva Guedes, artífice de nossa formação profissional e estimulador das atividades por nós desenvolvidas.

Ao amigo Alexandre Vranjac por seu auxílio na realização dessa tese.

Ao amigo Massayuki Yamamoto por suas valiosas sugestões.

Aos amigos e colegas do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo pelo estímulo e compreensão de nossas faltas.

Aos amigos e colegas do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde pelo estímulo e compreensão.

Aos amigos e alunos que nos ajudaram a fazer o levantamento dos casos.

INDICE

RESUMO.....	5
SUMMARY.....	10
INTRODUÇÃO	
1.Meningite por H. influenzae.....	15
2. Meningite por S. pneumoniae.....	23
3. Meningite por Bacilo Gram-negativo.....	26
OBJETIVOS.....	32
MATERIAL E METODOS.....	35
RESULTADO E DISCUSSAO	
1. Meningite por H.influenzae.....	50
2. Meningite por S.pneumoniae.....	75
3. Meningite por Bacilo Gram-negativo.....	103
4.Meningite bacteriana de etiologia determinada	
Análise comparativa	121
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	132
CONCLUSOES.....	135
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	144
ANEXO.....	156

RESUMO

As meningites bacterianas constituem um sério problema de Saúde Pública em todo mundo, por sua incidência, sua letalidade e pela frequência das sequelas que os sobreviventes apresentam. Os agentes etiológicos *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* são responsáveis por cerca de 60 a 80% dos casos.

O presente estudo tem como objetivo conhecer o comportamento epidemiológico das meningites por *H.influenzae*, *S. pneumoniae* e por bacilos Gram-negativo, especialmente as enterobactérias, no Município de São Paulo no período 1960-77.

O levantamento foi realizado por uma equipe formada por professores do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, por médicos sanitaristas e por acadêmicos de medicina. Os dados, colhidos diretamente do prontuário dos pacientes, foram anotados em uma ficha pré-codificada.

A meningite por *H.influenzae* somente foi confirmada quando se identificava o agente na cultura. A confirmação da meningite por *S.pneumoniae* se dava pela bacterioscopia e/ou pela cultura do líquido.

As meningites por bacilo Gram-negativo foram subdivididas em 3 grupos. No primeiro, incluíram-se os casos em que a bacterioscopia e/ou cultura revelaram a presença de um bacilo Gram-negativo sem, contudo, haver a especificação

do agente. No segundo, classificaram-se os casos em que, na cultura, foi isolada uma bactéria do gênero *Salmonella*. O último grupo correspondeu àquele em que se identificou a presença de uma outra enterobactéria.

Os subdistritos ou distritos do Município de São Paulo foram agrupados de 3 maneiras. As duas primeiras corresponderam às 3 ou 6 áreas homogêneas especificadas pela Fundação SEADE. A última se baseou na distribuição da população economicamente ativa segundo sua participação nos diferentes setores da economia.

A população dos subdistritos e distritos do Município de São Paulo segundo faixa etária para os anos compreendidos no estudo foi estimada pelo método geométrico modificado.

No período estudado foram confirmados 900 casos de meningite por *H.influenzae* com um coeficiente médio de 0,89 por 100000 habitantes.

Os menores de 5 anos contribuíram com 91,2% dos casos, dos quais 63% eram em menores de um ano. O coeficiente médio para menores de um ano foi de 23,3 por 100000 habitantes.

As zonas central, intermediária e periférica não apresentaram incidências significativamente diferentes. Os coeficientes de morbidade padronizados segundo idade foram 0,8, 0,8 e 0,9 para as zonas central, intermediária e periférica, respectivamente.

A letalidade média no período de 1960-77 foi

de 31% . As crianças menores de um ano apresentaram a maior taxa de letalidade , 40%.

No período 1960-77 foram confirmados 1951 casos de meningite por *S.pneumoniae* com um coeficiente médio de 1,9 por 100000 habitantes.

As crianças menores de 5 anos contribuíram com 52% dos casos dos quais 38.5% eram menores de um ano. Os coeficientes médio por 100000 habitantes, para os menores de um ano, foram 37,1 e 29,7 para 1960-69 e 1970-77, respectivamente.

A incidência por 100000 habitantes na zona periférica (2,2) na primeira década foi, praticamente, o dobro da zona central, (1,2). Os coeficientes padronizados segundo idade foram 1,6, 1,5 e 2,0 para as zonas central, intermediária e periférica, respectivamente. No período seguinte estes valores foram 1,4, 1,5 e 2,0.

A letalidade média no período foi de 44%. Ela foi inversamente proporcional ao número de leucócitos no liquor de entrada. A letalidade na faixa etária menores de um ano foi de 60% no período estudado.

No período estudado foram identificados 290 casos de meningite por *Salmonella* dos quais 10% o foram na primeira década. O coeficiente médio por 100000 habitantes foi de 0,3.

A *S.typhimurium* foi a espécie mais frequente com 112 casos.

Os menores de um ano contribuíram com 91% dos

casos, dos quais 52% ocorreram no primeiro trimestre de vida.

A incidência média por zona não mostrou diferenças estatisticamente significantes.

A letalidade média foi de 87%. Os menores de um ano apresentaram um valor ainda maior, 89%

No período estudado foram identificados 211 casos de meningite por outras enterobactérias com um coeficiente médio de 0,2. A primeira década contribuiu com 32% dos casos.

Os gêneros *Escherichia* e *Enterobacter* foram os mais frequentes sendo responsáveis por 71% dos casos.

Os menores de um ano contribuíram com 57% dos casos, com coeficiente de 4.0 e 4.5 para os períodos 1960-69 e 1970-77 respectivamente.

A letalidade média foi de 65% sendo o grupo etário maior de 60 anos o de maior letalidade.

A incidência por zona não diferiu significativamente.

A meningite por bacilo Gram-negativo apresentou um comportamento epidemiológico distinto da meningite por *H.influenzae* e das enterobactérias, revelando ser composto por uma miscelânea de agentes.

No período de estudo foram identificados 25455 casos de meningite bacteriana, com coeficiente médio de 25 por 100000 habitantes. O coeficiente passaria a ser de 36 por 100000 habitantes se acrescentássemos as meningites bacterianas de etiologia indeterminada. Este índice

representou 1 caso para 2782 habitantes.

A meningite por *N.meningitidis* ocupou o primeiro lugar, com 84% dos casos e um coeficiente médio de 21 por 100000.

Na primeira década ocorreram 2657 casos, com um coeficiente médio de 5,4 por 100000 habitantes. As três principais etiologias foram responsáveis por 89% dos casos. No octênio seguinte a meningite por meningococo foi responsável por 90% dos casos.

No ano de 1974, acme da epidemia de meningite meningocócica, foram identificados 18069 casos de meningite representando um coeficiente de 264 por 100000. Este valor representaria que 1 em cada 379 habitantes foi acometido pela doença naquele ano.

SUMMARY

Bacterial meningitis is an infectious disease of major public health throughout the world because of its high incidence and case fatality rates and the permanent sequelae that are seen in the survivors. *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* are the etiologic agentes responsible for 60 to 80 percent of cases.

The purpose of this study is to better understand the epidemiology of meningitis caused by *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and gram-negative bacilli, especially, the *Enterobacteriaceae* , in the city of São Paulo during the period 1960-77.

The survey was performed by a group of professors from the Departament of Social Medicine of the "Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo", public health physicians and medical students. Data were obtained directly from the patients' records and registered on a pre-coded form.

Cases of *H. influenzae* meningitis were confirmed by culture while *S. pneumoniae* cases were confirmed by gram stain and/or culture of the cerebrospinal fluid (CSF).

The cases of gram negative bacillary meningitis were divided into three groups. The first included the cases that were diagnosed by gram stain and culture; the

second, the cases where salmonella species were isolated in the culture: and the third, the cases where the presence of other Enterobacteriaceae were identified.

The districts of the city of São Paulo were grouped in three ways: two corresponding to the homogenous areas specified by the "Fundação SEADE", and the third one based on the distribution of the economically active population according to its participation in the different branches of economic activity.

The population of São Paulo by districts included in the study was estimated by the modified geometric method.

During the study, 900 cases of *H. influenzae* meningitis were confirmed, giving an average rate of 0.89 cases per 100,000 population. Children <5 years old represented 91% of the cases, 63 percent of them being less than one year old. The average rate for children <1 year old was 23.3 cases per 100,000 population.

The average case fatality rate for the period 1960-77 was 31 percent. The highest case fatality rate occurred in children <1 year old and was 40 percent.

The central, intermediate and periphéria zones didn't show significant different rates of incidence. The age standartized morbidity rates for these zones were, respectively, 0.8, 0.8 and 0.9.

During 1960-77, 1,951 cases of *S.pneumoniae* meningitis were confirmed, giving an average rate of 1.9 per

100,000 population.

Children <5 years old accounted for 52.4 percent of cases and 38.5 percent were <1 year old. The average rates for children <1 year of age were 37.1 and 29.7 per 100,000 population, for the periods of 1960-69 and 1970-77, respectively.

The incidence rate for the peripharia zone -2.2 per 100000 population- pratically doubled the rate for the central area- 1.2 per 100000 population- in the 1960's. The age standardized rates were 1.6, 1.5 and 2.0 for central, intermediate, and peripheric zones, respectively. In the 1970's these rates were 1.4, 1.5 and 2.0.

The average case fatality rate for the period was 46.9 percent, which inversely proportional to the number of CSF leucocytes at first examination. For children <1 year old, the case fatality rate was 60 percent during the same period.

Two hundred ninety cases of *Salmonella* meningitis were indentified during the study, 10 percent of them during the first decade. The average rate was 0.3 cases per 100,000 population. *S. typhimurium* was the most frequently isolated species, with 112 cases.

Children <1 year old represented 91 percent of the cases and 52 percent of these ocurred in children <3 months of age.

The averages rates of incidence in the different zones didn't show statistically significant

differences.

The average case fatality rate was 87%. Children <1 year old had a rate of 89%.

During the study period , 211 cases of meningites by other Enterobacteriaceae were indentified, giving an average rate of 0.2 per 100,000. Almost one-third of these cases occurred in the first decade of the study period. The genus *Escherichia* and the genus *Enterobacter* were the most frequent, being responsible for 71% of the cases.

For children under one year , the rates were 4.0 and 4.5 for the periods of 1960-69 and 1970-77, respectively, representing 57 percent of the total of cases.

The average case fatality rate was 65 percent, the highest being among persons >60 years old.

The rates of incidence by zone didn't show significant differences.

The epidemiology of gram-negative bacillary meningitis was distinct from that of *H.influenzae* meningitis and meningitis due to the Enterobacteriaceae, giving evidence of being composed by a mixture of agents.

In the same period , 25,455 cases of bacterial meningitis were identified, giving an average rate of 25 cases per 100,000 population. This rate would be 36.0 per 100,000 if we added the cases of bacterial meningitis of unknown etiology. This represents one case per 2,782 inhabitants.

N. meningitidis meningitis was the most frequent etiologic agent representing 84 percent of the total, giving an average rate of 21 per 100,000.

From 1960-69, 2,657 cases occurred, giving an average rate of 5.4. The three principal etiologies were responsible for 89 percent of cases. During the next eight years, 90 percent of cases of meningitis were meningococcal.

In year of 1974, during the peak of the meningococcal meningitis epidemic, 18,069 cases of meningitis were identified, representing a rate of 264 per 100,000. Put another way, 1 in 379 inhabitants developed meningitis .

INTRODUÇÃO

A meningite é um processo inflamatório das membranas que envolvem o sistema nervoso central. Os agentes infecciosos desencadeantes podem ser vírus, bactérias, fungos, espiroquetas, protozoários e helmintos.

Os pacientes com meningite bacteriana geralmente apresentam febre, letargia, confusão, cefaléia, vômitos e rigidez de nuca, (PETERSDORF, 1968).

No exame físico constata-se os clássicos sinais de irritação meníngea como: rigidez de nuca, sinais de Kernig, Brudzinski, do tripé e de Lasegue. O nível de consciência pode variar desde ligeira letargia até coma profundo, (PETERSDORF, 1968).

O líquido cefalorraquidiano apresenta-se geralmente com pressão elevada. Uma quantidade de 200 a 300 leucócitos por mm³ confere ao líquor um aspecto ligeiramente turvo; com 700 a 800 leucócitos por mm³ em diante o líquor se torna completamente turvo, (UNDERMAN & LEEDON, 1978).

O número de células por mm³ está sempre aumentado. Geralmente dois terços dos casos de meningites bacterianas apresentam mais de 1000 células por mm³, (UNDERMAN & LEEDON, 1978). Inicialmente predominam os polimorfonucleares e, posteriormente, com a evolução do processo inflamatório, os linfócitos, (PETERSDORF, 1968).

As meningites bacterianas se caracterizam por uma glicorraquia baixa, que pode, inclusive chegar a zero. A

razão entre glicemia e a glicorraquia, obtidas simultaneamente, cujo valor normal é de 1,5:1, está sempre aumentada. A proteinorraquia é elevada podendo atingir 800mg por 100ml .

As meningites bacterianas constituem um sério problema de Saúde Pública em todo mundo por sua incidência, sua letalidade e pela frequência das sequelas que os sobreviventes apresentam. Os agentes etiológicos *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* são responsáveis, na maioria dos países, por cerca de 60 a 80% dos casos de meningite bacteriana (JONSSON & ALVIN, 1971), (FRASER e col, 1973a), (FRASER e col, 1973b), FRASER e col, 1974), (HODGES & PERKINS, 1975), (FEIGIN & SHEARER, 1975), (FEIGIN & DODGE, 1976), (FINLAND & BARNES, 1977), (HAILEHESKEL & TAFARI, 1978), (UNDERMAN & LEEDON, 1978), (GEISELER e col, 1980), (CADOZ e col, 1981) e DAVEY e col, 1982).

A etiologia das meningites bacterianas varia de acordo com a idade do hospedeiro . Segundo UNDERMAN & LEEDON, (1978) os agentes mais comuns, segundo a idade, são:

RECEM-NASCIDOS

Streptococcus B hemolitico
Estafilococos
Listeria monocytogenes
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus sp
S. pneumoniae
outros estreptococos

CRIANÇAS

S.pneumoniae
H. influenzae
N. meningitidis
outros estreptococos

ADULTOS

<i>S. pneumoniae</i>	<i>L. monocytogenes</i>
outros estreptococos	<i>N. meningitidis</i>

1. Meningite por *H.influenzae*

O *H.influenzae* foi isolado pela primeira vez por Pfeiffer em 1892-3 sendo reconhecido por Slaw como um dos agentes etiológicos da meningite bacteriana (ROBBINS e col, 1973).

O hemófilo se apresenta sob a forma de bastonete delicado, com alto pleomorfismo, imóvel e exige para seu cultivo os fatores X e V, (WILSON & MILES, 1975) e (BIER, 1976)

Pitman, citado por ROBBINS e col, (1973), descreveu que o hemófilo pode ser encontrado na natureza sob duas formas: os não capsulados e os capsulados. As características imunológicas da cápsula, constituída por um polissacarídeo, dividem os hemófilos capsulados em 6 tipos a, b, c, d, e, f.

As meningites por *H.influenzae* são, geralmente, ocasionadas pelo tipo b, (ROBBINS e col, 1973). Este provavelmente deve ser mais invasivo, mais patogênico e/ou menos detectado pelas defesas do hospedeiro, (GREENE, 1978). A patogenicidade do hemófilo é atribuída basicamente à configuração antigênica da cápsula essencialmente um composto de poliribosil-ribitol fosfato (PRP).

O diagnóstico presuntivo é feito pelo encontro de bacilos Gram-negativo pleomórficos no líquido cefalorraquidiano e confirmado por cultura e/ou contraímunoeletroforese, (TAKEDA e col, 1979) e (NELLES,

1982)). A presença de antibiótico no líquido, indicador do uso de antibióticos previamente à colheita, não afeta os resultados da bacterioscopia e da contraímunoeletroforese, mas altera o resultado da cultura que se torna 1,74 vezes menos positiva (HELLES, 1982). Esta alteração é menos intensa que a encontrada nas meningites por pneumococo e meningococo por ser o hemófilo mais resistente às drogas comumente utilizadas no tratamento das meningites bacterianas (HELLES, 1982).

A meningite por *H. influenzae* é mais frequente na faixa etária de 3 meses a 5 anos. O recém-nascido possui geralmente anticorpos contra o hemófilo tipo b, conferindo-lhe uma resistência passiva natural à doença, (SMITH, 1979). A maior parte dos adultos e das crianças acima de 6 anos também possuem anticorpos séricos apesar de a doença ser pouco frequente e de haver uma baixa taxa de portadores. Uma possível explicação seria o estímulo antigênico dado por reações cruzadas com a flora intestinal normal como, por exemplo com *E.coli*, (PARKE e col, 1972).

Observa-se uma maior incidência da doença na população negra do que na branca, o que seria explicado tanto por fatores genéticos como sócio-econômicos (renda, nível educacional dos pais, aglomeração), (PARKE e col, 1972), (FRASER e col, 1973a), (GINSBURG e col, 1977) e (GRANOFF & BASDEN, 1980).

A transmissibilidade da doença é comprovada por diversos estudos que relatam a ocorrência de

casos secundários em comunicantes familiares de meningite por H.influenzae tipo b e surtos em creches ou em hospitais para tratamento de crianças portadoras de doenças crônicas, (TEJANI e col, 1977), (FILICE e col, 1978), (WARD e col, 1979), (GLODE e col, 1980), (GRANOFF & BASDEN, 1980), (COX e col, 1981) e (NELSON, 1982).

Os trabalhos definem como comunicante familiar o indivíduo que conviveu pelo menos 4 horas por dia na semana que antecedeu o início da doença do caso índice e como caso(s) secundário(s) aquele(s) que ocorreu(ram) no período compreendido entre 24 horas após a internação do caso primário até 30 dias depois, (FILICE e col, 1978) e (NELSON, 1982). Este prazo, todavia, é muito longo se considerarmos o período de incubação da doença. Este é provavelmente curto, de 2 a 4 dias, (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE SAÚDE PÚBLICA, 1983) ou menos de 10 dias, (AMERICAN ACADEMY of PEDIATRICS, 1986).

A maioria dos autores recomenda aos comunicantes familiares, que estejam na faixa etária de maior risco, o uso de um quimioprofilático. O antibiótico de escolha, apesar de propiciar a emergência de cepas resistentes, é a Rifampicina na dosagem de 20mg/kg/dia em duas tomadas durante 4 dias, (TEJANI e col, 1977), (GRANOFF e col, 1979), (SMITH, 1979), (GRANOFF & BASDEN, 1980), (Cox e col, 1981), (WILSON, 1981) e (AMERICAN ACADEMY of PEDIATRICS, 1986).

A AMERICAN ACADEMY of PEDIATRICS, (1986) recomenda

o uso do quimioprofilático para todos os contatos domiciliares, inclusive os adultos, quando no domicílio do caso índice existir pelo menos uma criança menor de 48 meses e não vacinada. O "contato domiciliar é definido ,nestas circunstâncias, como um indivíduo que reside na casa do paciente índice bem como aquele não residente que passou pelo menos 4 horas com o caso índice nos 5 ou 7 dias que antecederam a internação hospitalar do paciente índice". A quimioprofilaxia não é indicada se a(s) criança(s) menor(es) de 48 meses for(em) vacinada(s) e se esta vacina tiver sido aplicada com mais de 24 meses ou então nas 3 semanas anteriores a internação do caso índice. Este também deve ser submetido a quimioprofilaxia.

Entretanto, o uso da Rifampicina não é indicada na Europa segundo SCHAAD, (1984) pelas seguintes razões:

1. não impede a recolonização da orofaringe. Esta pode ocorrer 1 a 4 semanas após a interrupção do tratamento;
2. propicia o aparecimento de cepas de *H. influenzae* tipo b resistentes a rifampicina;
3. a prevenção ou a erradicação da colonização pode abortar o efeito imunizante natural decorrente de uma infecção inaparente;
4. a maioria dos estudos foram realizados em creches ou berçários nos Estados Unidos e outros trabalhos devem se feitos para se estabelecer, como rotina, a recomendação do uso de um quimioprofilático;
5. os efeitos adversos e o custo da droga representam um

problema logístico importante para o uso do quimioprofilático em larga escala.

A vacina contra o *H.influenzae* tipo b é feita utilizando-se o PRP da cápsula do bacilo (KING, e col, 1981). O anticorpo antiPRP é considerado protetor. As vacinas não são, contudo, imunogenicamente boas para crianças menores de 2 anos, (SMITH e col, 1973).

KING e col, (1981) constataram que 70% das crianças de 2 a 3 meses de idade que receberam 3 doses de vacina contendo PRP mais o componente pertussis mostraram conversão sorológica com a produção de anticorpos antiPRP contra a forma invasiva da infecção pelo hemófilo. Por outro lado, somente 10% das crianças que receberam o antígeno PRP isolado apresentaram tal conversão sorológica.

Segundo SMITH e col, (1973) a criança não responde à vacina por diversos fatores:

1. incapacidade de reconhecer ou processar o antígeno;
2. má resposta quantitativa não sendo possível sua detecção dos anticorpos;
3. incapacidade de "limpar" o PRP, o qual poderia se juntar ao novo anticorpo deixando apenas quantidade não detectável de anticorpos circulantes.

GINSBURG e col, (1977) não recomendam o uso de tal vacina porque não previne a infecção dos que ainda não são portadores, não reduz a taxa de portadores e não evita a doença nos grupos de maior risco.

PELTOLA e col, (1982) realizaram um estudo "duplo cego" com o objetivo de determinar a eficácia da vacina contra o hemófilo tipo b. A investigação foi realizada em uma população de 1 milhão e 700 mil habitantes e durou 9 anos, 1972-80. Aproximadamente 50 mil crianças de 3 meses a 5 anos participaram do estudo. Os autores não observaram alteração da incidência da meningite por *H. influenzae* na população em geral nos 3 anos seguintes à aplicação da vacina. No grupo vacinado, acima de 18 meses, ocorreu 2 casos enquanto no grupo não vacinado, 20 casos. A eficácia da vacina aplicada abaixo de 18 meses é nula. Os autores consideram que 50% dos casos de meningite por hemófilo poderiam ser evitados com o uso da vacina.

A AMERICAN ACADEMY of PEDIATRICS, (1986) recomenda o uso da vacina para todas crianças de 24 a 60 meses de idade. Esta vacinação é recomendada, inclusive, para aqueles que já experimentaram uma forma invasiva da infecção. A vacina não é recomendada para crianças menores de 18 meses. e quando aplicada entre os 18 meses e 23 meses torna-se necessário a aplicação de uma segunda dose. As crianças com 5 anos ou mais e com doenças que sabidamente estão associadas com o aumento do risco de infecções pelo *H. influenzae* podem receber uma dose da vacina.

2. Meningite por *S. pneumoniae*

Os pneumococos são cocos Gram-positivos agrupados em pares ou em cadeias de pequena amplitude, imóveis, capsulados e fermentadores de carboidratos sem produção de gás. Estes germes fazem parte da flora normal apresentando taxas de portadores que variam de 10 a 40%. A cápsula de polissacarídeo permite classificar os pneumococos em diferentes tipos sorológicos, (WILSON & MILES, 1975) e (BIER, 1976). Atualmente se conhecem 85 sorotipos sendo que os mais comumente encontrados em crianças são os sorotipos XIV, I, XIX e V e, em adultos, I, III, VII, VIII e II, (UNDERMAN & LEEDON, 1978).

MELLES, (1982) considera como caso de meningite causada pelo *S.pneumoniae* aquele em que a bacterioscopia do líquido cefalorraquidiano revela a presença de diplococo Gram-positivo, a cultura identifica o agente ou quando a contraímunoeletroforese mostra uma reação positiva para os antisoros polivalentes com os polissacarídeos específicos. O mesmo autor nos mostra que a positividade da cultura é reduzida a um terço quando é constatada a presença de antibióticos no líquido enquanto os resultados da bacterioscopia e da contraímunoeletroforese não se alteram.

Nos países desenvolvidos, a doença geralmente ocorre na infância ou na velhice. Quando incide fora dessas faixas etárias geralmente está associada a outras doenças

como hemoglobinopatias e traumatismo craniano com ou sem fratura. UNDERMAN & LEEDON, (1978) e FEIGIN & SHEARER, (1975) afirmam que em indivíduos da raça negra, a incidência é maior, independentemente do nível de renda e da aglomeração.

DAVEY e col, (1982) citam como fatores predisponentes uma lesão na abóbada craniana, fistula com saída do líquido cefalorraquidiano, condições especiais que diminuem a resistência a infecções bacterianas como anemia falciforme, esplenectomizados, diabetes e história de meningites anteriores.

Uma das características da meningite por *S. pneumoniae* é o fato de ela poder ser recorrente, ou seja, poder incidir no mesmo indivíduo duas ou mais vezes. A metade dos pacientes que têm meningite recorrente apresentam defeitos congênitos, (LAXER e col, 1977) traumatismo craniano ou da duramater (LEVIN e col, 1972). Ocorre com mais frequência em adultos jovens e do sexo masculino (LEVIN e col, 1972).

A letalidade é alta, especialmente em países da África. BAIRD e col, (1976) atribuem este fato a fatores genéticos como anemia falciforme e a fatores sócio-econômicos. A meningite pneumocócica neste continente é uma infecção primária que acomete crianças saudáveis ou adultos jovens, ao passo que, na Europa e nos Estados Unidos é frequentemente secundária atingindo crianças com baixa idade, velhos ou organismos debilitados.

Pelo fato de não se ter notícias de

casos secundários e para não propiciar o aparecimento de cepas resistentes os autores são concordes em não recomendar o uso de qualquer quimioprolático aos comunicantes familiares ou mesmo a indivíduos que apresentem um maior risco de meningite recorrente, (LEVIN e col, 1972) e (RADETSKY e col, 1981). O uso de penicilina é todavia recomendado por AHONKHAI e col, (1981) para pacientes homozigotos de anemia falciforme a partir dos 6 meses até 6 anos de idade. Os autores não comentam qual seria o antibiótico indicado nem sua posologia

A existência de um grande número de sorotipos que potencialmente podem causar a doença e a fraca resposta das crianças menores de 2 anos tornam limitado o uso de uma vacina antipneumocócica. Ela teria uma eficácia maior para crianças mais velhas e para adultos, (UNDERMAN & LEEDON, 1978) e (RADETSKY e col, 1981).

A ACADEMY AMERICAN of PEDIATRICS, (1986) recomenda a vacina para crianças maiores de 2 anos e que apresentem um risco maior de adquirir uma infecção pneumocócica ou mesmo de adoecer. Indicam a vacina para crianças com anemia falciforme, com asplenia anatômica ou funcional, com síndrome nefrótica ou prestes a iniciarem tratamento com drogas imunossupressoras em decorrência da doença de Hodgkin.

3. Meningites por Bacilo Gram-Negativo

Um outro grupo que merece destaque é o das meningites bacterianas causadas pelas enterobactérias. Elas apresentam uma alta letalidade, principalmente quando atingem crianças nas 4 primeiras semanas de vida (período neonatal).

As enterobactérias apresentam-se sob a forma de bastonetes Gram-negativos, móveis ou imóveis, aeróbicos ou anaeróbicos facultativos. Reduzem nitritos e nitratos, fermentam a glicose com produção de ácido ou de ácido e gás, são oxidase negativas e catalase positivas. São parasitas intestinais de homens ou de animais mas também podem acometer outros órgãos, (WILSON & MILES, 1975).

Estas bactérias podem ser divididas em grupos com base no seu caráter bioquímico. Cada grupo, por sua vez, pode ser subdividido em tipos e subtipos através de métodos sorológicos, bioquímicos e outros, (WILSON & MILES, 1975).

A contribuição das enterobactérias como causa de meningite bacteriana é bastante variável, de 0,4 a 10,7% do total das meningites, conforme se depreende dos estudos levantados, meningites, (JONSSON & ALVIN, 1971), (FRASER e col (1973b), (FRASER e col, 1974), (Mangi e col, 1975), (HODGES & PERKINS, 1976), (FINLAND & BARNES, 1977), (GOLDACRE, 1977), (HAILEMESKEL & TAFARI, 1978), (GEISELER e col, 1980), (CADOZ e col, 1981), (DAVEY e col, 1982), (ISPAHANI, 1983) e (SCHLECH e col, 1985).

Essa variação pode ser, em parte, atribuída às diferentes abrangências geográficas adotadas pelos diferentes autores. Assim, alguns analisam dados nacionais como o faz SCHLECH e col, (1985) ao estudarem a incidência das meningites bacterianas nos Estados Unidos da América no período de 1978 a 1981. Outros, como FRASER e col, (1973b), limitaram o seu estudo a uma cidade, Olmsted County, Minnesota, para o período de 1935 a 1970. Finalmente, vários trabalhos como HODGES & PERKINS, (1976) em que a casuística se refere a casos de meningites internados em um único hospital, como o Ohio State University Hospital.

No período neonatal a contribuição das enterobactérias se eleva consideravelmente atingindo 36 a 62% das meningites bacterianas. A letalidade é geralmente alta, quase sempre acima de 60%, (OVERALL, 1970), (RILEY, 1972), MANGI e col, 1975), (GOLDACRE, 1975), (BORTOLUSSI e col, 1978) e (BIELER-NIEDERER, 1979).

As enterobactérias mais citadas são E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Serratia, Salmonella, Edwardsiella, Shiguella, Citrobacter, (OVERALL, 1970), (GOLDACRE, 1977), (CADOZ e col, 1981), (ISPAHANI, 1983), (HEADE, 1985) e (SCHLECH e col, 1985).

A maioria dos autores cita a E.coli como a enterobactéria predominante nos casos de meningite bacteriana, (RILEY, 1972), (MANGI e col, 1975), (GOLDACRE, 1977), (FINLAND & BARNES, 1977), BORTOLUSSI e col, 1978), (ISPAHANI, 1983), (HEADE, 1985) e SCHLECH e col, 1985).

Entretanto CADDOZ e col, (1981) estudando a ocorrência de meningites bacterianas em Dakar, no período de 1970-79, observaram que a *Salmonella* foi o principal agente etiológico identificado entre as enterobactérias.

Em nosso meio, os relatos de meningites bacterianas provocadas por enterobactérias são menos frequentes que os encontrados na literatura mundial. BASTOS e col, (1970) apresentam dados de pacientes internados no Hospital Emilio Ribas da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo no período de 1958-67, em que as Enterobactérias representavam 2.4% dos casos de meningite, com predomínio das salmonelas (45,8%).

BASTOS e col, (1973) mostraram que, no quindênio 1958-1972, houve sensível aumento da presença da salmonela como responsável por meningites bacterianas, etiologia esta que se associava a uma elevada letalidade, de cerca de 72%. Neste mesmo período 74% dos casos de meningite provocados por salmonelas foram devidos a *S. typhimurium*.

CARVALHO, (1978) estudou os casos internados por meningites no Hospital Emilio Ribas em 1976 e constatou que as enterobactérias representavam 4,2% dos 2391 casos. Se fossem consideradas somente as meningites bacterianas de etiologia determinada, este percentual subiria para 10,8%. A salmonela foi responsável por 85% dos casos.

A maior frequência de infecções dos recém nascidos por enterobactérias é explicada, segundo Riley, (1972) pelos seguintes motivos:

1. O feto, durante o parto é , frequentemente, exposto às enterobactérias quando da vigência de uma infecção materna.

2. O recém-nascido, por sua vez é exposto a estes microorganismos através dos equipamentos hospitalares inadequadamente esterilizados.

3. O recém-nascido não possui anticorpos séricos de origem materna contra o antígeno somático O por serem eles da classe IgM e portanto não atravessam a barreira placentária.

4. O recém-nascido não tem uma flora normal e pode ser colonizado em locais onde normalmente, em outras idades, não se encontram os bacilos Gram-negativos.

5. O uso indiscriminado de antibióticos pela mãe e pelo recém-nascido tende a selecionar os bacilos Gram-negativos porque estes são mais resistentes aos antibióticos.

6. Aumento da permeabilidade da barreira hemato-liquórica e da mucosa intestinal especialmente em crianças prematuras.

A ocorrência de surtos de meningites em recém-nascidos em berçários provocados por enterobactérias, com altas taxas de letalidade tem sido frequentemente relatada, (RILEY, 1972), BASTOS e col, 1973), (BAKER, 1981) . Tais surtos são, geralmente, iniciados por meio de um recém-nascido "vitimado" por uma alteração da flora decorrente do uso de antibióticos, ou por agentes originários de fora do

hospital ou por meio de equipamentos hospitalares não esterilizados, (RILEY, 1972) e (BAKER, 1981).

RILEY, (1972) considera como fatores que aumentam o risco do recém-nascido adquirir uma infecção hospitalar e conseqüentemente, de desenvolver uma meningite no período neonatal os seguintes:

- prematuridade;
- imaturidade do sistema imunológico;
- exposição aos agentes etiológicos;
- hospitalização prolongada;
- contaminação dos equipamentos hospitalares;
- condições que facilitam um maior contato entre as crianças tais como aglomeração e uma excessiva lotação;
- pessoal de enfermagem insuficiente e
- lavagem precária das mãos.

O Município de São Paulo sofreu no período 1971-1977 epidemias de meningite meningocócica pelos soros grupos A e C com coeficientes de incidência bastante elevados que atingiram em 1974, acme da epidemia, um valor de 181 por 100000 habitantes, com 12388 casos e 891 óbitos, (MORAES e col, 1985).

Com o objetivo de se acompanhar a evolução da epidemia formou-se uma equipe composta por técnicos da

Secretaria de Estado da Saúde e do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo que levantou os casos suspeitos de meningite bacteriana hospitalizados no período de 1960-77. Este levantamento forneceu uma série de informações importantes para o conhecimento da epidemiologia das meningites em geral. Analisaremos, no presente trabalho, o comportamento epidemiológico das meningites por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e por bacilos Gram-negativo, especialmente as enterobactérias. Estudaremos a distribuição dos casos segundo tendência secular, idade, sexo, tempo de permanência no hospital e local de residência.

O estudo se limitará aos casos ocorridos no período de 1960 a 1977 residentes no Município de São Paulo.

O B J E T I V O S

Objetivo geral

Estudar o comportamento epidemiológico das meningites ocasionadas pelo *H.influenzae* *S.pneumoniae*, e por enterobactérias em residentes no Município de São Paulo no período de 1960 a 1977.

Objetivos específicos.

1. Meningites por *H.influenzae*

Estudar o comportamento epidemiológico segundo:

1.1 Morbidade

1.1.1 em relação ao tempo

1.1.2 em relação às pessoas

1.1.3 em relação ao espaço

1.2 Gravidade (medida pela letalidade)

1.2.1 em relação ao tempo

1.2.2 em relação às pessoas

1.2.3 em relação ao espaço

2. Meningites por *S. pneumoniae*

Estudar o comportamento epidemiológico segundo:

2.1 Morbidade

2.1.1 em relação ao tempo

2.1.2 em relação às pessoas

2.1.3 em relação ao espaço

2.2 Gravidade (medida pela letalidade)

2.2.1 em relação ao tempo

2.2.2 em relação às pessoas

2.2.3 em relação ao espaço

3. Meningite por Bacilo Gram-negativo.

Estudar o comportamento epidemiológico das meningites causadas pelos seguintes agentes:

3.1 por Salmonella segundo:

3.1.1 Morbidade

em relação ao tempo

em relação às pessoas

em relação ao espaço

3.1.2 Gravidade (medida pela letalidade)

em relação ao tempo

em relação às pessoas

3.2 por outras enterobactérias exceto Salmonella segundo:

3.2.1 Morbidade

em relação ao tempo

em relação às pessoas

em relação ao espaço

3.2.2 Gravidade (medida pela letalidade)

em relação ao tempo
em relação às pessoas

3.3 por bacilo Gram-negativo sem especificação do agente
segundo:

3.3.1 Morbidade

em relação ao tempo
em relação às pessoas
em relação ao espaço

3.3.2 Gravidade (medida pela letalidade)

em relação ao tempo
em relação às pessoas

3.3.3 em relação com a distribuição observada para as
meningites por *H.influenzae*.

4. Analisar comparativamente alguns caracteres
epidemiológicos das meningites bacterianas de origem
determinada, exceto a meningite tuberculosa, segundo:

4.1 Morbidade

4.1.1 em relação ao tempo
4.1.2 em relação às pessoas

4.2 Gravidade (medida pela letalidade)

4.2.1 em relação ao tempo
4.2.2 em relação às pessoas

MATERIAL E METODOS

1. Os casos

1.1. Fonte de dados

Tendo em vista a gravidade da doença os pacientes com quadro suspeito de meningite bacteriana quase sempre são internados. O Hospital Emilio Ribas, até 1973, era praticamente o único a internar pacientes suspeitos de meningite no Município de São Paulo. MORAIS e col, 1974 estimaram, por meio de um levantamento realizado em junho de 1972 junto a laboratórios, que 90% dos pacientes com meningites eram internados no Hospital Emilio Ribas.

As informações disponíveis, no período de 1960 a 1973, podem ser consideradas boas, tanto do ponto de vista quantitativo quanto do da consistência dos critérios de confirmação de casos pois ambos dependem basicamente daquele hospital.

A partir de 1974, entretanto, com o aumento dos casos de doença meningocócica, tornou-se necessária a utilização de uma enorme rede hospitalar para atender aos casos suspeitos de meningite. No mês de setembro daquele ano, por exemplo, existiam 2500 pacientes internados, distribuídos em 28 hospitais públicos e privados.

A ampliação do número de hospitais que internavam doentes de meningite exigiu que se adotassem critérios padronizados de confirmação dos casos garantindo assim, a comparabilidade dos dados com os do Hospital Emilio

Ribas .

1.2 Coleta

Uma equipe formada por estudantes de medicina, professores de Medicina Social e de Saúde Pública, médicos sanitaristas e servidores da Secretaria de Estado da Saúde, colheu, diretamente dos prontuários de pacientes internados nos 28 hospitais, as informações necessárias para o preenchimento de uma ficha pré codificada.

MINISTÉRIO DA SAÚDE POSIC. GERAL DE INDICADORA E ESTATÍSTICA DA SAÚDE SIGLA DA U.F. ☐ 1 ☐ 2		HOSPITAL ☐ 3 ☐ 4		Nº REGISTRO ☐ 5 ☐ 10		☐ 1 INTERNAÇÃO ☐ 2 REINTERNAÇÃO	
IDADE 1 ☐ DIA 2 ☐ MES 3 ☐ ANO 9 ☐ IG		SEXO M ☐ F ☐		NOME DO PACIENTE			
DATA INTERNAÇÃO 12 ☐ 14 ☐ 15 ☐ 16 ☐ 18 ☐ 19 ☐ 20 ☐ 25 ☐ 26 ☐ 27 ☐ 28 ☐ 33 ☐ 34 ☐ 39 ☐ 40 ☐ 45 ☐ 46		ENDEREÇO PAÍS ESTADO CIDADO		ZONA ☐ 1 URBANA ☐ 2 RURAL			
DATA TRANSF. HOSP. 20 ☐ 25 ☐ 26 ☐ 27 ☐ 28 ☐ 33 ☐ 34 ☐ 39 ☐ 40 ☐ 45 ☐ 46		DATA TRANSF. HOSP. 12 ☐ 14 ☐ 15 ☐ 16 ☐ 18 ☐ 19 ☐ 20 ☐ 25 ☐ 26 ☐ 27 ☐ 28 ☐ 33 ☐ 34 ☐ 39 ☐ 40 ☐ 45 ☐ 46		DATA INTERNAÇÃO 12 ☐ 14 ☐ 15 ☐ 16 ☐ 18 ☐ 19 ☐ 20 ☐ 25 ☐ 26 ☐ 27 ☐ 28 ☐ 33 ☐ 34 ☐ 39 ☐ 40 ☐ 45 ☐ 46			
OUTROS CASOS NO DOMICÍLIO 1 ☐ NÃO REPETE 2 ☐ 3 ☐ NÃO		ESCOLA 47 ☐ 48 ☐ 49 ☐ 50		NOME DO RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO DATA DO PREENCHIMENTO			

DIAGNOSTICO PRELIMINAR		CENSA	
51		56	
CONFIRMAÇÃO			
10 ☐ TIPOLOGIA	CLINICA		
20 ☐ CULTURA	30 PUNÇÃO		
30 ☐ BACTERIOSCOPIA	40 TIPOLOGIA DE CÉLULAS		
40 ☐ CLINICA MAIS CONTAGEM CÉLULAS	50 CONTAGEM DIFERENCIAL DE CÉLULAS		
50 ☐ CLINICA MAIS ASPECTO LÍQUOR	60 BACT. ☐ CULTURA ☐ TIPOLOGIA ☐ TIPO.		
60 ☐ CLINICA	70 CONTAGEM DIFERENCIAL DE CÉLULAS		
70 ☐ CONTAGEM DIFERENCIAL CÉLULAS	80 ASPECTO DO LÍQUOR		
80 ☐ ASPECTO DO LÍQUOR	90 OUTRO		
90 ☐ OUTRO	NECROPSIA		
57,58			
OBSERVAÇÕES			

hemorrágicas, o aspecto macroscópico do líquor, a contagem global e diferencial de células no líquido cefalorraquidiano e os resultados da bacterioscopia, cultura e /ou tipagem dos germes.

A doença era codificada em uma casela através de seis dígitos: os quatros primeiros correspondiam ao código da doença de acordo com a 8a revisão da Classificação Internacional de Doenças, (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 1969). O quinto dígito era reservado para anotar o soro grupo da *N. meningitidis*, caso, aquela bactéria tivesse sido identificada; finalmente, o último destinava-se ao registro da concordância, ou não, do diagnóstico firmado pelo hospital com o emitido pela equipe do levantamento.

Assim, por exemplo, o código 320XS correspondia a uma meningite bacteriana ocasionada por um *H.influenzae* em que a anotação do soro grupo não era pertinente (X) e houve concordância (S) entre o diagnóstico dado pelo hospital responsável pela internação do paciente e a conclusão da equipe da pesquisa.

1.3 Confirmação

Considerou-se como caso suspeito de meningite:

- paciente com febre, cefaléia, vômitos e sinais de irritação meníngea;
- paciente com febre e exantema petequial e/ou sufusões hemorrágicas e
- lactente com um quadro febril, irritabilidade e/ou convulsões, sem outro foco infeccioso aparente.

1.3.1 Meningite por *H. influenzae*

No presente trabalho a meningite por *H. influenzae* foi confirmada exclusivamente quando o agente era identificado na cultura.

Com relação à confirmação de meningite por hemófilo, MELLES, (1982) refere que "a confirmação só é realmente possível após o seu desenvolvimento em meio de cultura, ou seja, ágar-sangue ou ágar-chocolate de Mueller Hinton".

Outros autores como SMITH & HAYNES, (1972), McGOWAN e col, (1974), FILICE e col, (1978), GRANOFF & BASDEN, (1979) e WARD e col, (1981), adotaram o mesmo critério de confirmação agregando ainda os casos com manifestações clínicas e laboratoriais de meningite bacteriana em que se isolou o *H.influenzae* em outros fluidos que não o líquor.

O encontro de bacilos Gram-negativos na bacterioscopia de um líquor com alto grau de pleomorfismo poderia levar a pensar em *H.influenzae*. CADDOZ e col (1981) afirmam inclusive que nos casos de meningite bacteriana onde não for possível identificar o agente etiológico, pode-se atribuir essa bacterioscopia ao hemófilo por causa das dificuldades encontradas para seu cultivo. GEISELER e col, (1980) comentam que microbiologistas com grande experiência podem confirmar com uma alta especificidade, 98,4%, casos de meningite por hemófilo apenas pelo exame direto do líquor.

A inclusão, no rol de casos confirmados de

meningite por hemófilo, daquelas meningites bacterianas em que houve apenas visualização de bacilos Gram-negativos no líquido nos impediria de cumprir um dos objetivos do nosso estudo, ou seja, de comparar os caracteres epidemiológicos das meningites por bacilo Gram-negativo com as provocadas pelo hemófilo.

1.3.2 Meningite por *S. pneumoniae*

A meningite por *S. Pneumoniae* foi confirmada quando a bacterioscopia do líquido mostrou a presença de diplococos Gram-positivos e/ou quando se isolou o microorganismo na cultura do líquido.

O critério de diagnóstico por nós adotado foi o mesmo de HELLES, (1982) em sua tese " Influência da antibioticoterapia prévia no diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas em São Paulo".

Este critério está, obviamente, sujeito a uma série de críticas. O diplococo Gram-positivo pode ser confundido com um negativo por técnicos menos qualificados ou, então, por desvios de coloração.

A sensibilidade e a especificidade da bacterioscopia direta para a identificação de uma meningite por *S. pneumoniae* foram calculadas por GEISELER e col, (1980) em 83,6% e 98,3%, respectivamente, quando o exame era realizado por microbiologistas adequadamente treinados.

1.3.3. Meningites por Bacilo Gram-negativo.

As meningites por bacilo Gram-negativo foram subdivididas em 3 grupos. No primeiro, incluíram-se os casos em que a bacterioscopia e/ou cultura revelaram a presença de um bacilo Gram-negativo sem, contudo, haver a especificação do agente. No segundo, classificavam-se os casos em que, na cultura, foi isolada uma bactéria do gênero *Salmonella* independentemente da espécie. O último grupo correspondeu àquele em que se identificou a presença de uma outra enterobactéria.

1.4 Local de residência

A partir do endereço registrado no prontuário do paciente classificou-se o local de residência em subdistritos e distritos por meio de consulta a um mapa atualizado do Município de São Paulo. Os subdistritos do Distrito de São Paulo e os outros distritos que compõem o Município de São Paulo foram agrupados ora em 3 ora em 6 áreas homogêneas de acordo com a metodologia proposta pela Fundação Seade, (SAO PAULO-FUNDAÇÃO SEADE, 1977). Quando se utilizou o agrupamento em 3 áreas, elas foram denominadas como zona central, intermediária e periférica. As 6 áreas receberam a numeração de 1 a 6. Os quadros 1 e 2 mostram os subdistritos e distritos pertencentes às zonas e às 6 áreas homogêneas.

Uma outra forma de agrupar os casos por local de residência foi elaborada por BUSSAB & DINI, (1985). Os subdistritos do Distrito de São Paulo foram divididos em 5 grupos. Os grupos homogêneos foram criados por meio de uma

análise"de conglomerados aplicados aos dados censitários da população economicamente ativa (PEA) de 1980. A tabela (anexo 1) mostra a média das porcentagens da PEA nos grupos homogêneos dos subdistritos do Distrito de São Paulo segundo condição de atividade e setor de atividade econômica dos ocupados.

"Grupo 1: "Formado pelos subdistritos mais periféricos" e cuja população economicamente ativa tem " maior participação na Indústria de Transformação e menor na Administração Pública. Em relação aos demais grupos," sua população economicamente ativa "possui a maior participação na Construção e a menor nas Atividades Sociais".

Grupo 2: Cuj a população economicamente ativa "possui maior participação na Indústria de Transformação, e participações médias na maioria das outras atividades, sendo que, entre os cinco grupos é " aquela cuja população economicamente ativa " apresenta maior participação em Transportes".

Grupo 3: Com população economicamente ativa apresentando" participações médias em todas atividades. Suas principais participações são na Indústria e nos Serviços."

Grupo 4:"Constituído pelos subdistritos mais residenciais "com população economicamente ativa apresentando "grande participação em Serviços e Atividades Sociais".

Quadro 1 Subdistritos e Distritos do Município de São Paulo segundo zona.

Central	Intermediária	Periférica
Aclimação	Barra Funda	Brasilândia
Alto da Mooca	Belenzinho	Butantã
Bela Vista	Bom Retiro	Cangaíba
Cambuci	Brás	Capela do Socorro
Cerqueira César	Ibirapuera	Casa Verde
Consolação	Ipiranga	Ermelino Matarazzo
Indianópolis	Lapa	Guaianazes
Jardim América	Mooca	Itaquera
Jardim Paulista	Pari	Jabaquara
Liberdade	Santa Efigênia	Jaraguá
Perdizes	Santana	Limão
Pinheiros	Saúde	Nossa Senhora do 0
Santa Cecília	Sé	Parelheiros
Vila Madalena	Tatuapé	Penha de França
	Vila Mariana	Perus
		Pirituba
		Santo Amaro
		São Miguel Paulista
		Tucuruvi
		Vila Formosa
		Vila Guilherme
		Vila Jaguara
		Vila Maria
		Vila Matilde
		Vila Nova Cachoeirinha
		Vila Prudente

Fonte: SÃO PAULO-FUNDAÇÃO SEADE, (1977)

**Quadro 2 Subdistritos e Distritos do Município de São Paulo
segundo 6 áreas homogêneas.**

AREAS		
1	2	3
Cambuci	Aclimação	Barra Funda
Consolação	Alto da Mooca	Belenzinho
Indianópolis	Bela Vista	Bom Retiro
Jardim América	Cerqueira César	Brás
Jardim Paulista	Liberdade	Mooca
Perdizes	Santa Cecília	Pari
Pinheiros		Santa Efigênia
V.Madalena		Sé
		V.Mariana
AREAS		
4	5	6
Ibirapuera	Butantã	Brasilândia
Ipiranga	Cangaíba	Capela do Socorro
Lapa	Casa Verde	Ermelino Matarazzo
Santana	Jabaquara	Guaianazes
Saúde	Limão	Jaraguá
Tatuapé	Nossa Sra do C	Itaquera
	Penha de França	Parelheiros
	Tucuruvi	Perus
	Vila Formosa	Pirituba
	Vila Guilherme	Santo Amaro
	Vila Jaguara	São Miguel Paulista
	Vila Maria	Vila Nova Cachoeirinha
	Vila Matilde	
	Vila Prudente	

Fonte: SÃO PAULO-FUNDAÇÃO SEADE, (1977).

Grupo 5: População economicamente ativa com grande participação em Serviços. Em relação aos demais Grupos, possui as maiores participações em Comércio, Administração Pública e a menor na Indústria de Transformação."

Os subdistritos do Distrito de São Paulo pertencentes a cada grupo são indicados no quadro 3.

2. A População

A população dos subdistritos e distritos do Município de São Paulo para os anos compreendidos no estudo, 1960-77, foi estimada pelo método geométrico modificado, proposto por CAMEL, (1974). As faixas etárias consideradas foram: menores de 1 ano, 1 a 4, 5 a 9, 10 a 14, 15 a 19, 20 a 29, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e 70 e mais. A população não foi subdividida por sexo porque o IBGE não publicou a população por idade e sexo para o Município de São Paulo para o ano censitário de 1970.

As populações para cada uma das faixas etárias e para cada um dos subdistritos ou distritos para 1 de setembro de 1970 e de 1980, são conhecidas por meio dos levantamentos censitários realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, e publicados em BRASIL, MINISTERIO DE PLANEJAMENTO E COORDENAÇÃO GERAL-FUNDAÇÃO IBGE-INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA- DEPARTAMENTO DE CENSOS, (1973) e BRASIL -

Quadro 3 Subdistritos do Distritos de São Paulo segundo grupos.

G R U P O S		
1	2	3
Brasilândia Ipiranga Jaguará Pirituba Santo Amaro C. do Socorro V. Prudente	Alto da Mooca Belenzinho Cangaíba Casa Verde Jabaquara Limão Mooca Nossa Sra. do 0 Pari Penha de França Saúde Tatuapé Vila Formosa Vila Guilherme Vila Maria Vila Matilde V.Nova Cachoeirinha	Barra Funda Bom Retiro Brás Butantã Cambuci Lapa Santana Tucuruvi

GRUPO	
4	5
Aclimação Bela Vista Cerqueira César Consolação Ibirapuera Indianópolis Jardim América Jardim Paulista Liberdade Perdizes Pinheiros Santa Cecília Vila Madalena Vila Mariana	Santa Efigênia Sé

Fonte: Bussab & DINI, (1985)

SECRETARIA DE PLANEJAMENTO DA PRESIDENCIA DA REPUBLICA-
FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA-
IBGE- DEPARTAMENTO DE CENSOS, (1982).

Os procedimentos para o cálculo das estimativas populacionais de 1 de julho, para os anos censitários, foram os seguintes:

1. Cálculo da taxa média de crescimento mensal (TCM)

A taxa foi calculada pela seguinte fórmula:

$$TCM = \frac{P_{80} - P_{70}}{120} \cdot \frac{2}{P_{80} + P_{70}}$$

Onde:

P_{80} é a população de uma determinada faixa etária e de um determinado local de residência em primeiro de setembro de 1980.

P_{70} é população da mesma faixa etária e do mesmo local de residência em primeiro de setembro de 1970.

2. Cálculo da população estimada para primeiro de julho dos anos censitários.

Ao se dividir a população de primeiro de setembro de 1970 ou 1980 pela taxa média de crescimento mensal, acrescida de 1, obtêm-se a população estimada para primeiro de agosto. Quando se promove uma nova divisão pelo mesmo divisor (1+TCM) teremos a população estimada para primeiro de julho.

O cálculo das populações de uma determinada

faixa etária e de um determinado local de residência para os anos intercensitários, 1970 a 1977, e para os anos que antecederam o ano censitário de 1970 foi feita da seguinte forma:

1. Cálculo da taxa média de crescimento anual (TCA)

$$TCA = \frac{P_{80} - P_{70}}{10} \cdot \frac{2}{P_{80} + P_{70}}$$

2. Cálculo das estimativas populacionais

2.1 Anos anteriores a 1970.

Os anos anteriores a 1970 foram calculados dividindo-se a taxa média de crescimento anual acrescida de 1 pelo valor estimado do ano imediatamente posterior ao que se queria estimar

$$P_t = \frac{P_{t+1}}{(1+TCA)}$$

Onde P_t é a população em 1 de julho do ano que se deseja estimar e

P_{t+1} é a população em 1 de julho do ano imediatamente posterior ao que se quer estimar.

2.2 Anos posteriores a 1970

A fórmula abaixo nos permite estimar a população de um ano intercensitário:

$$P_t = P_{t-1} \cdot (1 + TCA)$$

Onde P_{t-1} é a população no ano imediatamente anterior ao que se quer estimar.

As populações estimadas para os subdistritos foram agrupadas em zonas, áreas e grupos de acordo com o proposto nos quadros 1,2 e 3 respectivamente.

3. Análise estatística.

Para a análise estatística dos resultados utilizaram-se os testes do qui quadrado, (ARNITAGE, 1973) , o de Kolmogorov Smirnov para testar a sazonalidade, (FREEDMAN, 1979). O isolamento das fontes das diferenças significativas, no contexto de uma tabela contigencial foi realizada de acordo com a metodologia proposta por FLEISS, (1981).

O teste não paramétrico da mediana (SIEGEL, 1979) foi utilizado quando necessitamos comparar duas distribuições de valores que apresentavam uma elevada variabilidade. A mediana, nestas circunstâncias, representa melhor este conjunto de dados porque ela é menos afetada pelos valores aberrantes, (BERQUO e col, 1981).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados serão apresentados e analisados inicialmente em relação a cada uma das etiologias que se constituíram em objeto deste estudo e em seguida, de uma forma conjunta, comparando-os com o que ocorreu na doença meningocócica.

1. Meningite por *H.influenzae*

1.1 Morbidade

1.1.1 em relação ao tempo

No período de 1960 a 1977 foram confirmados 900 casos de meningite por hemófilo em residentes no Município de São Paulo. O coeficiente de morbidade por 100000 habitantes variou de 1,45 a 0,28 para os anos de 1964 e 1974, respectivamente (tabela 1 e gráfico 1). Na primeira década a doença se manteve praticamente constante apresentando uma relação de 1,63 entre a maior e a menor incidência. No período seguinte, esta relação foi bem maior, 4,36.

O menor coeficiente foi verificado no ano de 1974, ápice da epidemia de meningite meningocócica no Município de São Paulo. Neste ano tornou-se necessário expandir a rede de atendimento hospitalar a casos suspeitos

de meningite porque o Hospital Emilio Ribas não tinha condições de atender a demanda.

A variação apresentada da incidência da meningite, inclusive com uma pequena tendência de queda, não está de acordo com os dados da literatura internacional.

FRASER e col, (1973b), estudando a incidência de meningites bacterianas em Olmsted County, Minnesota, Estados Unidos da América, no período de 1935 a 1970, constatarem um aumento da incidência, que passou de 1,4 a 4,3 por 100000 habitantes.

SMITH & HAYNES, (1972) verificaram um aumento de 400% nas internações no Columbus Children's Hospital em Franklin County entre os períodos 1948-50 e 1960-68. Este aumento não foi acompanhado pelo aumento do número de internações por qualquer outro tipo de meningite ou mesmo de qualquer outra patologia.

DAJANI e col, (1979) referem um aumento gradativo de casos de meningite por hemófilo desde 1930, que se acentuou nos finais do anos 50 e início de 1960. A melhoria do diagnóstico laboratorial, o uso incorreto de antibióticos em infecções de vias aéreas superiores e o declínio da prevalência de anticorpos bactericidas contra o *H.influenzae* na população em geral poderiam, segundo o autor, explicar este aumento da morbidade.

SCHLECH e col, (1985) nos Estados Unidos observaram uma incidência semelhante à nossa de 1,4 por 100000 habitantes, no período 1978-81.

Este valor é inferior ao encontrado por outros autores (PARKE e col, 1972), (FRASER e col, 1973a), (FRASER e col, 1974), (UNDERMAN & LEEDON, 1978) e (GRANOFF & BASDEN, 1980).

A expansão da rede de atendimento hospitalar para casos de meningite, no ano de 1974, influenciou na qualidade do diagnóstico laboratorial. A maioria dos hospitais não tinha um laboratório com técnicos qualificados para colheita, transporte e/ou para realização do exame. O material nem sempre era enviado para o Instituto Adolfo Lutz e, quando vinha, frequentemente não chegava em condições adequadas. Estes fatores dificultavam o isolamento do agente etiológico no líquido e conseqüentemente a confirmação do caso.

A distribuição sazonal da meningite bacteriana por *H.influenzae* para os anos de 1960-77 pode ser apreciada nas tabelas 2 e 3 e no gráfico 2.

Os meses de maio a agosto apresentaram uma diferença significativa no número de casos. A distribuição sazonal foi semelhante nos períodos de 1960-69 e 1970-77. A maior ocorrência da doença no outono e inverno é, provavelmente, devida às características do mecanismo de transmissão da infecção por *H.influenzae* de uma fonte primária a um novo hospedeiro. A transmissão é feita por meio de " gotículas infectantes e secreções do nariz e da garganta durante o período infeccioso. A porta de entrada é mais comumente a nasofaríngea", (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE SAÚDE

PÚBLICA, 1983)

TEJANI e col, (1977) e GRANOFF e col, (1979) afirmam que é frequentemente relatada a presença de infecção assintomática entre comunicantes de um caso índice. Uma alta concentração de portadores precede e aumenta o risco da ocorrência da doença; e o portador constitui uma fonte de infecção importante para outros moradores.

A sazonalidade desta meningite é corroborada por vários autores. Estudos realizados na África mostram que a incidência aumenta na estação fria e seca, ou seja no primeiro trimestre do ano, (CADOZE col, 1981), (MINER & EDMAN, (1978) e (GUIRGUIS e col, 1983). Este mesmo fenômeno foi encontrado por FRASER e col, (1973a) em Charleston County, South Carolina e SCHLECH e col, (1985) nos Estados situados no sul dos Estados Unidos.

Outros autores, entretanto, observaram uma variação sazonal distinta. Assim, SCHLECH e col (1985) verificaram uma distribuição bimodal com um pico na primavera e outro no outono para os Estados do norte dos Estados Unidos. FRASER e col, (1974) constataram uma incidência maior na cidade de Bernalillo County, New Mexico, no meses do outono.

1.1.2 em relação às pessoas

A distribuição etária dos casos de meningite por hemófilo é mostrada nas tabelas 4,5,6 e 7 e nos gráficos

3, 4, 5 e 6 .

Os menores de 5 anos contribuíram com 91,2% dos casos e quase dois terços ocorreram em menores de 1 ano. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na distribuição etária nos dois períodos, 1960-1969 e 1970-77, ($\chi^2 = 9,7$ $P > 0,05$).

A proporção de casos em menores de um ano variou entre 44,4% e 70,6% para os anos de 1970 e 1960 respectivamente.

O grupo etário de maior risco de adoecer de meningite por hemófilo foi o de menores de 1 ano. Em seguida temos o de 1 a 4 anos. Os demais grupos apresentaram uma incidência bem menor com valores próximos a zero. O coeficiente por 100000 habitantes para o grupo etário menor de 1 ano variou entre 7,99 e 44,67 em 1974 e em 1960, respectivamente.

A idade média dos casos foi 28 meses com um desvio padrão de 70 meses e uma mediana de 10 meses.

No primeiro ano de vida da criança somente 7% dos casos ocorreram no primeiro trimestre. O valor mediano foi de 7 meses, (tabela 8 e gráfico 7).

A distribuição etária por nós encontrada não diverge daquela relatada pela maioria dos autores.

A contribuição do grupo etário menor de 5 anos é sempre referida como alta ultrapassando quase sempre os 80%, (JONSSON & ALVIN, 1971), (PARKE e col, 1972), (FRASER e col, 1973a), (FRASER e col, 1973b), (FRASER e col, 1974),

(McGOWAN e col, 1974), (GRANOFF & BASDEN, 1980), (PONKA & PETTERSON, 1982), (CADOZ e col, 1981), (GUIRGUIS e col, 1983), (MINER & EDMAN, 1978), (SMITH & HAYNES, 1972), (TARR & PETER, 1978).

Uma menor participação dos menores de 1 ano, 38%, foi verificada por FINLAND & BARNES, (1977) e por PETER & SMITH, (1975) ao estudarem os casos internados nos hospitais Boston City e Children's Medical Center, na cidade de Boston, respectivamente.

FRASER e col, (1973a), FRASER e col, (1973b) e FRASER e col, (1974) no estudo da incidência das meningites bacterianas em três cidades americanas verificaram que 39% dos casos eram menores de 5 anos.

Em termos de coeficientes CADOZ e col, (1981) observaram em Dakar, valor bem mais alto, 132 e 12,5 por 100000 habitantes, respectivamente para menores de 1 ano e de 1 a 4 anos. GRANOFF & BASDEN, (1980) em Fresno County, California, encontraram um valor bem mais elevado que o nosso, 113,0 e 46,5 .

MINER & EDMAN, (1978) encontraram uma idade média de 54 meses ao estudarem o comportamento epidemiológico das meningites bacterianas no Cairo. Contudo, a mediana foi próxima da encontrada por nós, 12 meses.

A maior suscetibilidade do grupo etário de 3 meses a 4 anos pode ser explicada segundo vários autores pela ausência de anticorpos bactericidas para hemófilo tipo b contrastando com o que ocorre em adultos normais e crianças

recém-nascidas.

A ocorrência em recém nascido é atribuída a um baixo título de anticorpos maternos. Similarmente quando a meningite ocorre em crianças maiores de 5 anos, os pacientes apresentam geralmente um foco infeccioso parameningeo (sinusite ou mastoidite), hipogamaglobulinemia, diabetes mellitus, traumatismo do sistema nervoso central, alcoolismo, ou outras causas que comprometem a defesa do organismo, (UNDERMAN & LEEDON, 1978).

Segundo UNDERMAN & LEEDON, (1978) os anticorpos maternos caem rapidamente, sendo pequena a atividade bactericida no soro nas crianças de 4 meses a 3 anos de idade.

FEIGIN & DODGE, (1976) referem que 30 a 75% dos recém-nascidos e mais de 28% dos adultos normais não possuem anticorpos bactericidas. A presença de anticorpos detectáveis, segundo os autores, parece depender de um contato prévio entre uma fonte primária portadora de um hemófilo tipo b e um novo hospedeiro.

Uma outra hipótese levantada para explicar a presença de anticorpos bactericidas em pessoas maiores de 5 anos é a possibilidade de imunidade cruzada com bactérias Gram-positiva e enterobactérias particularmente a E.coli O 75 H , (SCHELD, 1984).

5

Contudo, outros trabalhos realizados por FEIGIN & DODGE, (1976) e Smith em FEIGIN & DODGE, (1976) demonstraram que não parece haver uma relação entre o

desenvolvimento de uma meningite por hemófilo tipo b e a ausência de anticorpos bactericidas, ao encontrarem crianças internadas por meningite com altos títulos de desses anticorpos no momento da admissão.

O antígeno capsular (PRP) parece ser importante na patogenicidade da doença. Em geral, o anticorpo antiPRP não tem sido encontrado nas crianças, com meningite por *H. influenzae* tipo b, no momento da admissão. Por outro lado, este anticorpo, que é passível de ser detectado por radioimunoensaio, está relacionado com a proteção da criança, (FEIGIN & DODGE, 1976 E SCHELD, 1984).

A tabela 9 e o gráfico 8 mostram a distribuição etária dos casos de meningite por hemófilo segundo idade e sexo no Município de São Paulo no período de 1960-77.

A relação entre os casos ocorridos no sexo masculino e feminino foi de 1,10:1. Nos grupos etários mais atingidos a relação foi de 1,08:1 e 1,17:1 para menores de um ano e 1 a 4 anos, respectivamente. Não encontramos uma diferença significativa na distribuição etária segundo o sexo, ²
($\chi^2 = 6,3$ $P > 0,05$).

A maioria dos autores refere um ligeiro predomínio do sexo masculino, (MINER & EDMAN, 1978), (Dajani e col, (1979), (CADOZ e col, 1981), (DAVEY e col, 1982), (SCHELECH e col, 1985). Entretanto, JONSSON & ALVIN, (1971) não encontraram qualquer diferença em relação ao sexo.

O tempo médio de permanência no hospital segundo o ano é apresentado na tabela 10 e no gráfico 9. Este tempo variou de 22,9 dias em 1977 a 11,0 dias em 1961. Observamos que há um aumento do tempo médio a partir de 1969, atingindo seu ápice em 1977.

A tabela 11 mostra as médias, os desvios padrão, e as medianas do tempo de permanência para os períodos de 1960-69 e 1970-77 segundo faixa etária. A mediana para o primeiro período foi de 13 dias e para o segundo de 16 dias. As diferentes faixas etárias apresentaram tempo médio e mediano semelhantes.

A média, o desvio padrão e a mediana de leucócitos no líquor segundo faixa etária e período são apresentadas na tabela 12. A análise estatística fica prejudicada pela grande variabilidade do número de células. As medianas para os períodos 1960-69 e 1970-77 foram de 1200 e 2217 células respectivamente. Aproximadamente 72% dos casos tinham mais de 1000 leucócitos no líquor de admissão ao Hospital.

1.3.1 em relação ao espaço

A distribuição espacial dos casos de meningite por *H.influenzae* é resultante das condições de vida que propiciam ou dificultam a dinâmica da infecção.

A morbidade por zona de residência dos casos

de meningite por hemófilo no período de 1960 a 1977 é mostrada na tabela 13 e gráfico 10. A zona periférica tem um coeficiente médio 2,1 vezes maior que o das demais zonas. As zonas central e intermediária apresentaram incidências próximas e não diferem significativamente da incidência da zona periférica ($\chi^2 = 3,7$ e $P > 0,05$).

Em 1974 a incidência foi mais baixa na zona periférica, enquanto nas demais zonas a menor incidência ocorreu em 1970. Os maiores coeficientes ocorreram em 1962, 1966 e 1964 para as zonas central, intermediária e periférica, respectivamente, (tabela 14 e gráfico 11).

A distribuição etária apresentou uma diferença significativa entre as zonas ($\chi^2 = 18,9$ $P < 0,05$). Esta diferença não foi observada, entretanto, entre as faixas etárias de maior risco, menores de 1 ano e 1 a 4 anos, ($\chi^2 = 2,5$ $P > 0,05$) (tabela 15 e gráfico 12).

As zonas central e periférica têm mais de 90% dos casos em menores de 5 anos, enquanto na zona intermediária esta proporção cai para 86,3%.

Como os riscos por faixa etária não são homogêneos as diferenças encontradas poderiam ser devidas às distintas composições etárias das zonas central, intermediária e periférica. Assim, a zona central tinha, em 1968, 6% de sua população com menos de 5 anos, enquanto na zona periférica essa taxa era de 13%.

Desta forma, resolvemos padronizar o coeficiente médio de morbidade pelo método direto, (LAURENTI

e col, 1985) usando como população padrão a média aritmética das populações estimadas para o Município de São Paulo nos anos 1968 e 1969 .

Os coeficientes calculados da forma descrita foram 0,79, 0,81 e 0,90 para as zonas central, intermediária e periférica, respectivamente. Os coeficientes padronizados por zona são próximos passando a zona periférica ser somente 1,1 vezes maior que a zona central.

A tabela 16 e o gráfico 13 mostram a incidência da meningite por hemófilo segundo as 6 áreas homogêneas. A área 6 apresentou o maior coeficiente 1,3. As áreas 1 e 3 tiveram incidências próximas. A diferença entre as áreas não foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 5,6$ $P > 0,05$).

A composição etária dos casos foi semelhante, ($\chi^2 = 26,7$ $P > 0,05$). A faixa etária menor de 5 anos representou de uma maneira geral mais de 90% dos casos, (tabelas 17 e 18).

Em termos de coeficientes, o risco para menores de 1 ano esteve em torno de 20 por 100000 habitantes, (tabela 19 e gráfico 14).

Os coeficientes médio de morbidade padronizados conforme método descrito acima, foram 0,69, 0,70, 0,71, 0,84, 0,97 e 1,08 para as áreas 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente. A relação entre a maior incidência e a menor incidência passou a ser de 1,6

O estudo da distribuição espacial dos casos

de meningite por H. influenzae segundo grupo, nos mostrou que o grupo 1 formado por subdistritos mais periféricos do distrito de São Paulo, nos quais a população economicamente ativa está ligada predominantemente à Indústria de Transformação ,(BUSSAB & DINI, 1985), possuía o maior coeficiente de morbidade (tabela 20 e gráfico 15).

Em contraposição o grupo 4, formado pelos subdistritos mais centrais, exceto o Ibirapuera, apresentou a menor incidência. A população economicamente ativa tem proporcionalmente uma participação maior em Serviços e atividades sociais, (BUSSAB & DINI, 1985).

As diferenças, contudo, não foram estatisticamente significantes ($\chi^2 = 3,3$ e $P > 0,05$).

As curvas de incidência por ano são paralelas. O grupo 5 formado somente por dois subdistritos: Santa Efigênia e Sé, com reduzido número de casos em uma população relativamente pequena, apresentou grandes flutuações da incidência, (tabelas 21 e 22 e gráficos 16 e 17).

A distribuição etária não apresentou diferença significativa entre os grupos ($\chi^2 = 12,0$ $P > 0,05$). Apenas 10% dos casos ocorreram em maiores de 5 anos, (tabelas 23 a 25 e gráfico 18).

Os coeficientes médios padronizados para os grupos 1, 2, 3, 4 e 5 foram respectivamente 0,95, 0,83, 1,04, 0,62 e 1,38 e a relação entre a maior e a menor incidência foi 2,2.

A tabela 26 e o gráfico 19 mostram a

distribuição da meningite por *H.influenzae* segundo subdistritos e distritos do Município de São Paulo no período 1960-77.

Entre os 55 subdistritos ou distritos, 34 apresentaram um coeficiente de morbidade por 100000 habitantes igual ou menor que o encontrado para o Município de São Paulo, 0,89. Todos subdistritos da zona central estavam incluídos neste conjunto e dois terços dos subdistritos situados na zona intermediária tinham um coeficiente menor que o do Município de São Paulo. Por outro lado, 62% dos subdistritos ou distritos pertencentes à zona periférica mostraram um coeficiente superior a do Município.

Os subdistritos foram agrupados em quartis (BERQUO e col, 1981) de acordo com a incidência da meningite por hemófilo. O primeiro quartil, o de menor incidência, era composto basicamente por subdistritos das zonas central e intermediária. O ultimo quartil, ao contrário, era formado pelos subdistritos ou distritos pertencentes à zona periférica.

A distribuição geográfica de uma doença infecciosa no Município de São Paulo pode ainda, segundo CARVALHEIRO, (1983) fornecer informações valiosas para se estudar o conceito de perfil epidemiológico de classe.

"O perfil incorpora, em cada classe, o perfil da reprodução social, produção, consumo simples e ampliado, e o perfil (padrão) de saúde/doença," (CARVALHEIRO, 1983).

O mesmo autor comenta que esta análise não é

isenta de críticas. Ao se "transferir para uma base geográfica intramunicipal uma discussão que se pretendia baseada na divisão da sociedade em classes " seria a crítica mais séria. Ela estaria sujeita a duplo viés" demográfico e sociológico". " Os cálculos de coeficientes distritais implicam em artificiosas técnicas de estimativa de crescimento populacional, à presunção de que a migração pendular intramunicipal não interfere no processo e à cega confiança nos endereços fornecidos pelos acompanhantes dos enfermos." "Despreza-se, por outro lado, a óbvia mistura, representada, por exemplo, pela incrustação de favelas na proximidade de bairros centrais e na "fuga" da burguesia, gerencial ou empresarial, para a periferia".

"Não obstante todas essas críticas, a análise dos dados disponíveis permite estabelecer, com certa segurança , uma base empírica compatível com a idéia expressa de perfil epidemiológico de classe".

O autor considera que na zona central se concentraria a burguesia formada por "empregadores urbanos, com renda superior a 10 salários mínimos e os empregadores agrícolas com renda maior que 5 salários mínimos (burguesia empresarial); acrescentem-se os empregados com funções diretivas, geralmente de grandes empresas, ou com funções de comando na burocracia estatal, renda superior a cinco salários mínimos; mais que a renda pessoal, esta "classe" concentra a capacidade de consumo, aí incluída a moradia, espaçosa e ventilada"

Na zona intermediária se concentraria o proletariado "composto de assalariados sem poder de decisão, realizando trabalho manual em empresas capitalistas e órgãos públicos; possuem as condições econômicas e sociais mínimas para se engajar em lutas reivindicatórias, atividade sindical e partidária; renda pessoal entre 1 e 2 salários mínimos; padrões de consumo em que a moradia representa entre 25% e 30% dos gastos familiares, a alimentação praticamente a metade do restante e o vestuário menos de 10%; padrão de vida relativamente estável, estagnado apesar do espetacular desenvolvimento urbano industrial de São Paulo nas últimas décadas, e apesar da intensa redução do salário real, graças ao aumento do número de pessoas que trabalham em cada família; moradia modesta.

Finalmente na zona periférica se concentraria o subproletariado " composto de empregados domésticos, assalariados de pequenos produtores diretos e trabalhadores destituídos de condições mínimas de participação na luta de classes; renda pessoal inferior a um salário mínimo; padrões de consumo precários, aviltando a parcela destinada ao transporte, moradia precária de pequenas dimensões e situadas em lugares desprovidos de melhoramentos públicos".

A incidência da doença segundo os três tipos de conglomerados formados, zona, área e grupo, não se mostrou significativamente diferente. As diferenças, se reduziram ainda mais quando procedemos à padronização dos coeficientes utilizando-se como variável de controle a idade.

A distribuição geográfica observada não foi suficientemente evidente para mostrar um comportamento epidemiológico distinto, como observado por MORAIS e col, (1974), IVERSSON, (1976), MORAES e col (1985) e BARATA, (1985) ao estudarem os caracteres epidemiológicos da meningite meningocócica no período endêmico e no período epidêmico.

Uma hipótese para explicar este fenômeno seria a existência de gradientes de subnotificação entre os conglomerados. NERY-GUIMARAES e col, (1981) ao estudarem as meningites virais e bacterianas ocorridas no Rio de Janeiro no segundo semestre de 1978, refere que o "privilegiamento do espaço geográfico na organização dos serviços de saúde, (...) indicado pela divisão política do Município, impede que se revelem outros aspectos da distribuição da doença, mormente sua distribuição social". Os mesmos autores, ao considerarem o tipo de moradia como um indicador da condição social observaram que os moradores em favela ou conjuntos habitacionais tinham um risco de adquirir uma meningite bacteriana maior que os dos residentes em outros tipos de moradia. Este risco era 3 vezes maior para meningite meningocócica, 2,8 para as meningites devido ao *H. influenzae* e de 2.4 para as pneumocócicas. Uma crítica que se pode fazer a este trabalho é que não foi eliminada a influência da idade no diferencial de morbidade observado e, como demonstramos, a padronização reduz sensivelmente a relação entre a maior e a menor incidência.

PARKE e col, (1972) referem uma incidência maior na população negra, atribuindo-a uma maior aglomeração e à deficiência nutricional.

FRASER e col (1973a) demonstraram em Charleston County, South California, que a meningite por hemófilo ocorre mais nas áreas pobres e habitadas por negros do que nas áreas ricas habitadas por brancos ou negros. A incidência na população negra foi indiretamente proporcional à mediana da renda familiar.

Segundo o mesmo autor a ligação entre o nível de renda e a incidência da meningite não estaria muito clara. Uma correlação entre a aglomeração dentro das casas e a incidência específica por raça não foi encontrada. Provavelmente a nutrição e a prevenção das complicações de uma infecção de ouvido ou das vias aéreas superiores pelo acesso adequado à assistência médica seriam fatores mais importantes que a aglomeração.

FRASER e col, (1974) relatam que a incidência da meningite em Bernalillo County, New Mexico, era significativamente diferente entre a população de baixo nível educacional e com baixa renda e uma população com alto nível educacional com baixa ou alta renda familiar.

TARR & PETER, (1978) em seu estudo realizado em Rodhe Islands, onde 92% da população são brancos não observaram nenhuma relação entre a incidência da meningite por hemófilo com a renda, com o nível educacional nem com a aglomeração. O autor atribui a diferença observada por outros

autores entre as populações branca e negra a um fator provavelmente inerente à raça do que uma diferença da situação econômica dos negros.

Estes trabalhos merecem, contudo, a crítica elaborada por LAURELL e col, (1977) em seu estudo realizado em dois povoados mexicanos com formações sociais capitalistas em diferentes graus de desenvolvimento. Estes autores comentam que a maneira clássica de se analisar o social pela " investigação de alguns indicadores das condições sócio econômicas, ou culturais e de saúde para detectar variações concomitantes entre eles" apresenta " principalmente duas debilidades. Por um lado, reduz o sistema de complexas interrelações a simples fatores que não permitem entender a articulação de todas as dimensões sociais em uma totalidade; por outro lado, atribui aos indicadores um valor em si que não têm, já que um mesmo indicador pode expressar fenômenos sociais diferentes, dependendo do conjunto das relações sociais presentes em uma sociedade historicamente definida ".

1.2 Gravidade (medida pela letalidade)

1.2.1 em relação ao tempo

A tabela 27 e o gráfico 20 mostram a letalidade da meningite por *H.influenzae* segundo o ano.

A letalidade média do período foi de 31,3% com valores extremos de 51,0 e 9,7% para os anos de 1960 e 1977,

respectivamente.

A evolução da letalidade nos mostra 2 momentos distintos. Um, com letalidade mais elevada e que durou de 1960 a 1972 e outro, com valores mais baixos no período de 1973 a 1976.

O quadro 4 mostra a letalidade obtida por diversos autores. Na comparação das diferentes taxas deve-se levar em conta o local e época onde o autor obteve sua casuística. Com frequência os dados se referem a estudos realizados em hospitais sem que sejam analisados ou comentados os critérios que regeram as respectivas internações.

A letalidade por nós encontrada foi próxima daquela verificada nos países desenvolvidos na era pre-antibiótica. Assim, FINLAND & BARNES, (1977) obtiveram um valor de 40% para o período de 1935 a 1951 e um valor bem mais baixo para o período de 1953-72. SMITH & HAYNES, (1972) referem que a letalidade em Frankilin County, de 1942 a 1950, era de 25%.

Nos países subdesenvolvidos a letalidade tem variado de 26 a 57%, (CADOZ e col, 1981), (MINER & EDMAN, 1978) e (GUIRGUIS e col, 1983).

1.2.2. em relação às pessoas

A letalidade no sexo masculino não foi significativamente diferente da encontrada para o sexo feminino, quer se analise isoladamente cada faixa etária quer

Quadro 4 Meningite por *H.influenzae* Letalidade segundo autor, periodo e local.

Autor	Letal (%)	Periodo	Local
GUIRGUIS e col,(1983)	57	1977-78	Cairo
FINLAND & BARNES, (1977)	40	1935-51	Boston City
	2	1953-72	Hospital
Atual estudo	39	1960-69	São Paulo
	21	1970-77	
BASTOS e col, (1970)	36	1958-67	H.Emilio Ribas
CADOZ e col, (1981)	34	1970-79	Dakar, Senegal
MINER & EDMAN, (1978)	26	1971-75	Abbassia Fever Hosp. Cairo,Egito
SMITH & HAYNES, (1972)	25	1942-50	Franklin, USA
	8	1951-59	
	4	1960-68	
FRASER e col,(1974)	23	1964-71	Bernalillo, USA
FRASER e col, (1973b)	14	1961-71	Charleston, USA
JONSSON & ALVIN, (1971)	10	1956-67	Estocolmo
DAVEY e col, (1982)	8	1968-77	East Birmingham Hosp
	4	1968-77	Birmingham, England
HODGES & PERKINS, (1975)	7	1949-73	Ohio State Hospital
SCHLECH e col, (1984)	7	1978	Estados Unidos
WARD e col, (1981)	6	1971-77	Alaska,USA
PARKE e col, (1972)	5	1966-70	Mecklenburg, USA
FRASER e col, (1973a)	5	1959-70	Olmsted,USA
McGOWAN e col, (1974)	4	1951-72	Boston City Hospital
GEISELER e col, (1980)	3	1954-76	Municipal Contagious Hosp. Chicago
ISPAHANI, (1983)	3	1974-80	Nottingham, England

se analise o conjunto de todas as idades, (tabela 28 e gráfico 21).

As crianças menores de 1 ano apresentaram a maior taxa de letalidade ,40,0%, enquanto na faixa etária de 10 a 14 anos apresentou a menor letalidade, 17,8%.

A letalidade, em menores de um ano segundo idade em meses, é mostrada na tabela 29 e no gráfico 22. Não se obse²vou diferença significativa entre os meses, ($\chi^2 = 16,7$ $P > 0,05$).

A tabela 30 mostra a média, o desvio padrão e a mediana da idade por tipo de saída de meningite por hemófilo. A idade média dos sobreviventes não foi significativamente diferente da daqueles que morreram. Cumpre-nos ressaltar que o desvio padrão foi relativamente alto nos dois grupos. Em virtude desta grande variabilidade, resolvemos testar a idade mediana dos dois grupos, 12 meses e 9 meses respectivamente para os sobreviventes e para os que faleceram. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 46,2$ $P < 0,05$).

O quadro 5 mostra a letalidade da meningite por H. influenzae segundo autor, faixa etária, período e local. A letalidade por nós observada foi sempre superior às verificadas nos países desenvolvidos.

O tempo mediano de permanência no hospital para o período considerado foi de 14 dias. O tempo mediano, como era lógico se esperar, foi significativamente diferente

Quadro 5 Meningite por H.influenzae Letalidade segundo autor, faixa etária, período e local.

Autor	<1a	1 a 4anos	Período	Local
JONSSON & ALVIN,(1971)	11	10	1956-67	Estocolmo
FINLAND & BARNES, (1977)	17		1935-72	Boston City Hosp.
MINER & EDMAN, (1978)	40	14	1971-75	Abbassia Fever Hosp.
GUIRGUIS e col, (1983)	57	57	1977-78	Cairo
HAIHLEMESKEL & TAFARI,(1978)	28		1975-76	Addis Abeba
McCRACKEN, (1984)	\---2---\		1960-72	Park Mem
	\---3---\		1981-82	Hosp, Dallas
Atual estudo	40	18	1960-77	S.Paulo

entre os sobreviventes e os que vieram a falecer.

Este tempo mediano foi analisado para os dois grupos etários de maior risco. Nos menores de um ano encontramos uma diferença estatisticamente significativa entre as medianas $(X = 222,3 \text{ P} < 0,05)$. Na faixa etária de 1 a 4 anos observamos o mesmo fenômeno $(X = 43,2 \text{ P} < 0,05)$, (tabela 31).

BASTOS e col, (1969) referem que no Hospital Emilio Ribas 34% dos óbitos ocorreram nas primeiras 24 horas de internação enquanto em nossa casuística encontramos um valor mais baixo, 26%

Em 11% dos casos não foi possível obter o número de leucócitos no líquido cefalorraquidiano. Em alguns hospitais era frequente o encontro da anotação de

"incontáveis leucócitos no resultado da quimiocitologia do líquido, situação esta que representou no caso de meningite por hemófilo, 9% dos casos.

A tabela 32 apresenta os valores obtidos para a contagem global de leucócitos no líquido, segundo faixa etária e tipo de saída, para os casos com mais de 5 células por mm no primeiro líquido, exceto para os que tinham como resultado a presença de "incontáveis células". A variação foi muito alta, tanto no grupo dos sobreviventes como no dos que morreram.

MELLES, (1982), ao estudar a influência da antibioticoterapia no diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas em São Paulo, obteve no caso de meningite por hemófilo uma média de 8100,6 leucócitos e um desvio padrão de 13293,5.

Considerando esta variabilidade resolvemos, à semelhança do que foi feito para a idade, utilizar a mediana para comparar as duas populações. Neste caso foi incluído, porque altera muito pouco a mediana, o conjunto de casos que apresentavam um número "incontável" de células. A mediana para o conjunto de casos foi de 1600 leucócitos e de 2132 para os sobreviventes e de 1400 para os que morreram e não foi significativamente diferente para os dois grupos, $\chi^2 = 1,5$ e $P > 0,05$.

A tabela 33 mostra a letalidade de meningite por hemófilo segundo o número de leucócitos no líquido cefalorraquidiano de entrada. Os intervalos foram construídos

de acordo com HODGES & PERKINS, (1975). A semelhança dos autores não encontramos diferença significativa na letalidade.

1.2.3 em relação ao espaço

A gravidade da doença (medida pela letalidade) foi semelhante para as três zonas ($X^2 = 1,7$ $P > 0,05$, (tabela 34 e gráfico 23).

As zonas central, intermediária e periférica não são homogêneas quanto aos recursos de saúde colocados à disposição da população. Na zona central existiam em 1980, 14509 leitos hospitalares que representavam 13,42 leitos por 1000 habitantes enquanto na zona periférica o número de leitos era de 6234 com índice de 1,09 leitos por 1000 habitantes, (JATENE inf. mimeo., 1981).

Essa heterogeneidade, contudo, não afetou a gravidade da doença. Ela foi alta nas 3 zonas. Uma análise mais acurada como o cálculo da incidência e da letalidade em populações com diferentes graus de acesso aos serviços de saúde e residentes na mesma zona permitiria um melhor esclarecimento sobre a questão.

Apesar das áreas 1 e 5 apresentarem uma letalidade mais baixa que as demais, 27%, elas não foram significativamente diferentes ($X^2 = 5,0$, $P > 0,05$), (tabela 35 e gráfico 24).

Finalmente, a letalidade da meningite por hemófilo foi alta para todos os grupos. As diferenças observadas não foram estatisticamente significantes ($X^2 = 2,4$

$P > 0,05$), (tabela 36 e gráfico 25).

Da mesma forma, que a incidência, a letalidade entre as diferentes zonas, áreas ou grupos não foi suficientemente evidente para mostrar um comportamento epidemiológico distinto.

Essa letalidade homogênea entre os diversos conglomerados, por nós estudado, vem de certa forma invalidar a hipótese de que os gradientes de subnotificação, proposto por NERY-GUIMARAES e col, (1981) poderiam explicar o comportamento epidemiológico observado na distribuição espacial da meningite por *H. influenzae*. A letalidade deveria ser maior nos locais onde a subnotificação fosse eventualmente maior. É sabido, de uma forma geral, que os casos mais graves são mais bem notificados do que os demais.

2. MENINGITE POR *S.pneumoniae*

2.1 Morbidade

2.1.1. em relação ao tempo

A tabela 37 e o gráfico 26 mostram a tendência secular da meningite por *S. pneumoniae* no período 1960-77. Evidencia-se a presença de 4 tendências. A primeira que vai de 1960 a 1965, onde os coeficientes permaneceram constantes a um nível de 2 por 100000 habitantes. Uma outra, em que a incidência declinou, com coeficientes variando de 1,88 a 1,40, para os anos de 1966 e 1970 respectivamente. Uma tendência ascendente de 1971 a 1975 onde o coeficiente de morbidade atinge o seu maior valor, 2,5. Finalmente, a partir de 1975 a incidência voltou a níveis do período 1960-69.

A fase ascensional coincidiu com o início da epidemia de meningite meningocócica, (MORAIS e col, 1974), (IVERSSON, 1976) e (MORAES e col, 1985) no Município de São Paulo. Uma possível explicação é que teria havido uma preocupação maior com as meningites o que propiciaria uma maior precocidade no diagnóstico dos casos de meningite, com o consequente aumento da identificação, pela bacterioscopia, dos agentes etiológicos no líquido. O diagnóstico da meningite por pneumococo era confirmado pela presença de um diplococo Gram-positivo na bacterioscopia ou pelo seu cultivo no líquido cefalorraquidiano.

Uma segunda possibilidade, que não excluiria a primeira, seria uma possível confusão entre um diplococo Gram-positivo com um negativo. Esses erros costumam ocorrer quando não existe uma qualificação adequada dos técnicos de laboratório e/ou por "desvios do método de coloração, decorrendo, às vezes, de alterações físico químicas dos microorganismos, retendo ou não os corantes utilizados na coloração do Gram (.....)tubos de ensaio contaminados com bactérias não viáveis, (.....) banho de álcool para limpeza de lâminas" (Melles, 1982) .

No período considerado tivemos 1951 casos de meningite por *S.pneumoniae* sendo 78% confirmados pelo isolamento e identificação do agente no liquor, (tabela 38 e gráfico 27). Entretanto, na década de 1960-69 esta percentagem foi mais elevada que a média, 83,0%. A diferença observada foi estatisticamente significativa, $\chi^2 = 24,9$ $P < 0,05$.

A incidência da meningite por pneumococo, mesmo considerando como confiáveis somente os casos confirmados por cultura, apresentou uma tendência ligeiramente ascendente a partir de 1971. O ano de 1974, contudo, apresentou um número de casos próximo ao encontrado na década passada. Neste ano mais de um terço dos casos foram confirmados pela bacterioscopia, (tabela 39 e gráfico 28). A maioria dos hospitais que passaram atender casos suspeitos de meningite não tinha laboratórios com pessoal e equipamentos necessários para satisfazer a demanda de

isolamento de um agente no líquido. Eles frequentemente, se limitavam a realizar o exame quimiocitológico e a bacterioscopia direta do líquido. O material coletado nem sempre era encaminhado ao Instituto Adolfo Lutz para ser submetido a um exame mais acurado.

Em 1974 foram confirmados 126 casos dos quais 92 estiveram internados no Hospital Emilio Ribas e os demais em 8 outros hospitais. Os critérios de confirmação diferiram significativamente entre eles, ($\chi^2 = 5,6$ $P < 0,05$). Assim 71,7% dos casos internados no Emilio Ribas foram confirmados por cultura enquanto nos demais 8 hospitais somente 47,1%, (tabela 40).

Um outro fator que poderia influenciar o aumento relativo de casos confirmados exclusivamente por bacterioscopia no octênio 1970-77 seria o uso de antibióticos previamente à colheita do líquido. Segundo NELLES, (1982) a positividade da cultura é três vezes maior quando não se detecta no líquido a presença de um antibiótico. É esperado que em uma situação de pânico como a que vivia a população no ano de maior incidência da epidemia de meningite meningocócica, aumentasse o uso de antibióticos frente a qualquer quadro que porventura parecesse ser infeccioso.

Uma diferença relativamente pequena entre as incidências encontradas por nós com as obtidas por outros autores não deverá ser levada em conta pois pode representar apenas uma variação casual ou então dever-se às diferentes composições etárias entre os locais estudados.

FRASER e col, (1974) em Bernalillo County encontraram uma incidência semelhante à nossa, 1,7 por 100000 para o período 1964-71.

FRASER e col, (1973b) estudando a incidência das meningites por pneumococos em Olmsted County, em tres momentos a saber 1935-46, 1947-58 e 1959-70 não constatarem uma variação importante da incidência.

DAVEY e col, (1982) também não observaram qualquer aumento da frequência de casos de meningite por pneumococo no período 1969-78 em uma área da Inglaterra.

Em nosso meio, diferentes autores citados por NELLES, (1982) comentam que a incidência da meningite por *S. pneumoniae* se manteve constante desde 1932 até 1967, data do último acompanhamento relatado.

GUIRGUIS e col, (1983) referem que, em sua casuística 30% das meningites bacterianas por pneumococo foram confirmados exclusivamente pela bacterioscopia.

Os meses de maio a agosto apresentaram nos dois períodos estudados um aumento da frequência de casos. A sazonalidade foi estatisticamente significativa, (tabela 41 e gráfico 29).

FRASER e col, (1973a), FRASER e col, 1974), MINER & EDMAN, (1978), CADOZ e col, (1981), GUIRGUIS e col, (1983) e SCHLECH e col, (1985) também encontraram uma variação sazonal da doença.

Esta sazonalidade deve estar relacionada, provavelmente, com a dinâmica da transmissão do pneumococo.

FEIGIN & DODGE, (1976) comentam que as meninges são geralmente atingidas por uma disseminação hematogênica a partir de um foco infeccioso distante. As meningites originárias de um foco infeccioso contíguo, como seios paranasais, mastóide e ouvido médio são raras e nesses casos quase sempre ocorre uma bacteremia prévia

FINLAND & BARNES, (1977) referem que os sorotipos de *S.pneumoniae* encontrados em casos de meningites são semelhantes aos dos portadores, enquanto os casos de bacteremia e empiema têm tipos mais parecidos com os encontrados na pneumonia lobar: "os achados refletem uma suscetibilidade das meninges às bactérias de virulência relativamente baixa, contra as quais os pulmões são usualmente protegidos pelo sistema dos macrófagos ou permanecem não invadidos por um mecanismo imunitário não atuante no líquido cefalorraquidiano".

2.1.2. em relação às pessoas

A distribuição etária dos casos de meningite por pneumococo é mostrada nas tabelas 42 a 47 e nos gráficos 30 a 35.

Cerca de 52% dos casos identificados no período em estudo, tinham menos de 5 anos, e, destes, três quartos eram em menores de 1 ano. A faixa etária 60 anos ou mais contribuiu com 3,6% dos casos.

A composição etária foi significativamente diferente nos dois períodos ($\chi^2=50,5$ $P<0,05$). As faixas

etárias menor de um ano, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 a 14 anos foram , relativamente, mais importantes no primeiro período, 1969-69. No segundo período, 1970-77, as faixas etárias mais velhas aumentaram sua importância.

Nos períodos 1960-69 e 1970-77 o grupo etário menor de 1 ano foi o que apresentou maior risco de adquirir uma meningite por pneumococo, com coeficientes de 37,1 e 29,7 por 100000 habitantes, respectivamente. Em seguida temos a faixa etária de 1 a 4 anos com coeficientes de 3,6 e 2,5. Os maiores de 4 anos apresentaram índices próximos a um. A relação entre os grupos etários de maior e de menor incidência foi no período 1960-69 de 80,7 enquanto no período seguinte observamos uma redução dessa relação, que passou a 34,5.

As faixas etárias acima de 10 anos tiveram o seu risco aumentado no período 1970-77. A incidência na faixa 60 anos ou mais foi, por exemplo, foi o dobro da ocorrida em 1960-69.

O coeficiente de morbidade para menores de um ano experimentou uma fase ascensional até 1964. Em 1965 o coeficiente voltou a ser semelhante aos valores de 1960 e assim se manteve até 1973. O ano de 1974 foi o ano de menor incidência, enquanto o ano seguinte apresentou a maior.

O coeficiente de morbidade específico para o grupo etário de 1 a 4 anos se manteve constante até 1967. Posteriormente, houve uma tendência ligeiramente declinante até 1970. Em 1972 o coeficiente já era similar ao observado

na década de 60.

As demais faixas etárias não apresentaram alteração digna de nota tendo apenas sofrido pequenas flutuações ao longo dos anos.

Entre os menores de um ano a distribuição também não é uniforme. Nos primeiros 6 meses de vida ocorreram dois terços dos casos sendo o primeiro trimestre responsável por 26,3%. Não encontramos uma diferença 2 significativa entre os períodos estudados, ($X = 8,1$ P) 0,05), (tabela 48 e gráfico 36).

A distribuição percentual dos casos de meningite por pneumococo encontrada pelos diversos autores é mostrada no quadro 6. Uma análise mais cuidadosa deve ser feita quando os dados se referem a um determinado hospital pois podem refletir apenas uma acessibilidade distinta dos grupos etários à internação e nas diversas épocas.

GUIRGUIS e col, (1983) e MINER & EDMAN, (1978) estudaram a ocorrência das meningites no Cairo e observaram que cerca de 30% dos casos tinham 15 anos ou mais. Em nosso estudo encontramos um valor similar, 30%.

Os relatos de estudos realizados em países desenvolvidos variam bastante. Assim, FRASER e col, (1973b) em Olmsted County, encontraram 26% dos casos em maiores de 60 anos.

O quadro 7 mostra, em termos de incidência, a distribuição etária para meningite por pneumococo.

A nossa incidência, para menores de 5 anos,

Quadro 6 Meningite por *S.Pneumoniae*. Distribuição percentual segundo autor, local, época e faixa etária.

		Idade em anos									
Autor	Local	Ano	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-59	>60		

JONSSON&ALVIN,(1971)	Estocolmo	56-67	40	13	4	/--5--/			38		
FRASER e col,(1973b)	Olmsted	35-70	/-37-/		/---37---/				26		
BAIRD e col,(1976)	Ahmada Bello Hosp	71-76	/---50---/		/---50---/						
FINLAND&BARNES,(1977)	Boston Hosp	35-72	9	/----11----/				42	38		
MINER&EDMAN,(1978)	Abbassia Hosp	71-75	21	16	25	12	/--26--/				
GUIRGUIS ecol,(1983)	Cairo	77-78	25	18	12	18	/--27--/				
ISPAHANI,(1983)	Nottingham	74-80	/-----25-----/		/---75---/						
SKOCH&WALLING,(1985)	Sedgwick	79-82	/----68-----/		/---32---/						
Atual estudo	S.Paulo	60-69	41	16	10	9	4	18	2		
		70-77	37	12	6	9	5	26	5		

Quadro 7 Meningite por *S.Pneumoniae* Incidência por 100000 habitantes segundo autor, local, época e faixa etária

Autor	Local	Ano	<1	1-4	>60
FRASER e col, (1973a)	Charleston	61-71	/----	11----	/ 0.4
FRASER e col, (1973b)	Olmsted	59-70	/----	7----	/
FRASER e col, (984)	Bernalillo	64-71	/----	9----	/
CADOZ e col, (1981)	Dakar	70-79	95	17	15
Atual Estudo	S.Paulo	60-69	37	4	0,8
		70-77	30	3	1,4

foi bastante similar à encontrada por FRASER e col, (1973a), FRASER e col, (1973b) e FRASER e col,(1974) em diversos municípios dos Estados Unidos.

CADOZ e col, (1982) encontraram em Dakar uma incidência bem mais elevada que a nossa: aproximadamente 3 vezes superior em menores de 1 ano e 4 a 6 vezes maior na faixa etária seguinte. Esta diferença se acentuou ainda mais nas demais faixas etárias.

BAIRD e col, (1976) afirmam que, na Africa, a meningite por pneumococo ocorre como uma infecção primária em crianças, até então aparentemente sadias e, em adultos jovens, enquanto na Europa e nos Estados Unidos ela deve ser vista como uma manifestação secundária, ocorrendo em população muito jovem ou em pessoas idosas ou, então, em

organismos com defesas imunitárias diminuídas.

Apesar de a incidência em nosso meio ser bastante próxima à encontrada por Frazer nos Estados Unidos, e ter havido um aumento da incidência nas faixas etárias, não temos condições de afirmar com segurança que a morbidade tenha adquirido um padrão etário de países desenvolvidos.

Houve predominância do sexo masculino e na proporção de 1,6:1 no período 1960-77, (tabelas 49 e 50).

Esta relação foi menor que a encontrada na literatura mundial. Assim, MINER & EDMAN, (1978) obtiveram 2:1, DAVEY e col, (1982) 2,6:1 e HAILEMESKEL & TAFARI, (1978) em Addis Abeba, Etiópia uma relação ainda maior, 5:1 .

A distribuição etária por sexo é mostrada nas tabelas 49 e 50 e nos gráficos 37 e 38 para os períodos 1960-69 e 1970-77, respectivamente.

No primeiro decênio não se observou uma diferença significativa na distribuição etária entre os sexos, $\chi^2 = 12,4$ $P > 0,05$). Entretanto no período seguinte esta diferença foi significativa $\chi^2 = 31,7$ $P < 0,05$). Aproximadamente 45% dos casos do sexo masculino pertenciam ao grupo etário menores de 5 anos e no sexo feminino esta percentagem era maior, 55%. A diferença observada na distribuição, segundo sexo, entre os menores de 15 anos e os maiores de 15 anos foi significativamente diferente $\chi^2 = 9,8$ $P < 0,05$), 57,8% e 67,9% para o sexo masculino, respectivamente. Finalmente, na faixa etária 60 anos ou mais houve nítido predomínio do sexo

feminino, 58,3% e, que diferiu significativamente da observada² na faixa etária 15 a 59 anos ($\chi^2 = 17,4$ e $P < 0,05$).

Na análise da diferença percentual observada nos indivíduos acima de 50 anos deve ser levado em conta o contingente populacional maior para o sexo feminino. A razão de masculinidade da população é sabidamente menor que 1000 nas idades mais velhas.

A idade mediana para o sexo masculino situou-se na faixa etária 5 a 9 anos enquanto no sexo feminino ela pertencia à faixa etária imediatamente mais jovem, 1 a 4 anos. MINER & EDMAN, (1978) referem que os pacientes do sexo masculino são significativamente mais velhos que as mulheres com a idade mediana de 8 anos e 6 anos, respectivamente.

O critério de confirmação não apresentou variação significativa quanto à faixa etária quer no período 1960-69 quer no de 1970-77, ($\chi^2 = 8,6$ e $\chi^2 = 10,8$ e $P < 0,05$).

A redução significativa da proporção de casos confirmados pelo isolamento do *S.pneumoniae* em cultura do líquor observada em 1970-77 não foi similar para todas as faixas etárias como podemos ver nas tabelas 51 e 52. As maiores reduções ocorreram nas faixas etárias de 5 a 9 anos e de 60 anos e mais.

O tempo médio de permanência no hospital segundo ano de ocorrência, é apresentado na tabela 53 e no gráfico 39. O menor valor e o maior valor correspondem

exatamente ao início e ao fim do período objeto de estudo, 8 e 17 dias, respectivamente.

A comparabilidade com as referências internacionais torna-se difícil em virtude da variação apresentada ser muito grande.

O tempo mediano de permanência foi de 9 dias para o período de 1960-69 e de 13 dias para o seguinte. A mediana variou segundo faixa etária: os menores de 1 ano em 1960-69 apresentaram um valor de 3 dias enquanto as demais faixas tinham um valor 3 a 4 vezes maior, (tabela 54) No período seguinte este tempo mediano foi mais homogênea, entre as faixas etárias, (tabela 55).

A média, o desvio padrão e a mediana do número de leucócitos por mm³ no líquido, segundo faixa etária são apresentados nas tabelas 56 e 57. Os dados se referem aos casos que tiveram mais de 5 células e excluindo-se os que apresentavam "incontáveis" células. As médias 1772 e de 3376 encontradas nos períodos 1960-69 e 1970-77 não podem ser comparadas por causa dos elevados desvios padrão observados.

MELLES, (1982) encontrou valores próximos para a celularidade no líquido no período 1978-79. Assim, temos 3253, 4972 e 1357 para média, desvio padrão e mediana, respectivamente.

2.1.3 em relação ao espaço

A distribuição segundo zona de residência dos

casos de meningite por *S.pneumoniae* nos períodos 1960-69 e 1970-77, é mostrada na tabela 58 e no gráfico 40.

A incidência na zona periférica na primeira década foi quase o dobro da zona central, 1,8. A zona intermediária teve um coeficiente bem próximo ao da zona central. Contudo, as diferenças não foram estatisticamente significantes ($\chi^2 = 6,0$ $P > 0,05$).

Os coeficientes padronizados, calculados da forma anteriormente descrita e, usando como população padrão a semi-soma das populações estimadas para o Município nos de 1964 e 1965, foram :1,61, 1,53 e 1,96 por 100000 habitantes para as zonas central, intermediária e periférica, respectivamente. A zona periférica passa a ser somente 1,2 vezes maior que a zona central.

No período seguinte, a incidência entre as zonas não diferiu significativamente ($\chi^2 = 5,2$ $P > 0,05$) embora a zona periférica tivesse um coeficiente 1,7 vezes maior que o da zona central.

Os coeficientes médios, padronizados pelo método direto (LAURENTI e col, 1985) e, usando como população padrão a semi soma das populações estimadas para o Município de São Paulo nos anos 1973 e 1974, foram 1,35, 1,53 e 1,95, para as zonas central, intermediária e periférica, respectivamente.

As curvas de incidência por ano mostram que a doença se manteve estável para a zona periférica e apresentando uma tendência ligeiramente ascendente para as demais zonas, (tabela 59 e gráfico 41).

A distribuição etária , no período 1960-69, mostrou-se em termos percentuais significativamente diferente, χ^2 (X =34,5 P<0,05). A zona intermediária teve aproximadamente 50% dos casos em menores de 5 anos enquanto na zona periférica esta proporção foi maior, 60%, (tabela 60).

Os coeficientes médios de morbidade no período 1960-69 por faixa etária e por zona de residência, são apresentados na tabela 61 e gráfico 42. A zona periférica apresentou, em quase todas faixas etárias, um risco maior que as demais zonas.

No outro período a distribuição etária também foi significativamente diferente, χ^2 (X =46,3 P<0.05). A idade mediana da zona central, que no período 1960-69 situava-se na faixa etária de 1 a 4 anos, passou para faixa de 20 a 29 anos. Na zona intermediária este salto foi menor, de 5 a 9 anos para 10 a 14 anos. Na zona periférica não se observou alteração da faixa etária que contém a mediana nos dois períodos, (tabela 62).

Os coeficientes de morbidade mais altos foram observados no grupo etário menor de 1 ano. A zona periférica tem um coeficiente 1,3 vezes maior que as demais zonas, (tabela 63 e gráfico 43).

O critério de confirmação não variou segundo zona de residência em ambos os períodos, χ^2 (X =3,2 e 4,2 P>0,05), (tabelas 64 e 65). A interferência , se houver, nos resultados da cultura pelo uso de antibióticos prévios à internação deve ter sido semelhante para as 3 zonas.

A incidência da meningite por pneumococos por área de residência, (tabela 66 e gráfico 44), não diferiu significativamente no período 1960-69, ($X^2 = 7,4$, $P > 0,05$). No período seguinte, contudo, a área 6 teve o dobro da área 1 e as diferenças foram significantes ($X^2 = 12,0$, $P < 0,05$).

Os coeficientes médios padronizados foram: 1,92, 1,30, 1,66, 1,48, 1,87 e 2,03 para as áreas 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente. Esses mesmos coeficientes para o período 1970-77 foram: 1,53, 1,33, 1,63, 1,57, 1,64 e 2,48. A relação entre as áreas de maior e menor incidência passa a ser de 1,6:1 em 1960-69 e 1,9 no octênio seguinte.

A distribuição etária por área de residência para o período 1960-69 é visualizada nas tabelas 67 a 69 e nos gráficos 45 e 46. Observou-se uma composição etária significativamente diferente ($X^2 = 86,7$, $P < 0,05$). A faixa etária de maior risco foi a de menores de 1 ano vindo em seguida, exceto para área 2, o grupo etário de 1 a 4 anos. As idades medianas para as áreas 1, 4, 5 e 6 situavam-se na faixa etária de 1 a 4 anos, enquanto para as áreas 2 e 3, na faixa etária 5 a 9 anos.

No período 1970-77 as idades medianas não foram tão homogêneas e situavam-se nas seguintes faixas etárias 20 a 29, 10 a 14, 15 a 19, 5 a 9, 5 a 9 e 1 a 4 para as áreas 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente. A idade mediana na área 6 foi a única que permaneceu na mesma faixa etária. A distribuição etária foi significativamente diferente entre as áreas ($X^2 = 71,4$, $P < 0,05$), (tabelas 70 e 71).

Em termos de risco, a faixa etária de menores de 1 ano predominou em todas as áreas. Na área 1, a faixa etária 60 anos e mais classificou-se em segundo lugar, (tabela 72 e gráficos 47 e 48). Este comportamento é bastante similar ao observado no Estados Unidos da América e no continente europeu.

A incidência de meningite por pneumococo por grupo de residência é apresentada na tabela 73 e no gráfico 49. Esta classificação dos subdistritos do Distrito de São Paulo não foi suficientemente discriminante para definir locais de maior risco. As diferenças observadas não foram significantes em ambos os períodos ($\chi^2 = 3,0$ e $\chi^2 = 5,1$ $P > 0,05$). Os coeficientes variaram no período 1960-69 de 0,4 a 2,3 para os grupos 5 e 1, respectivamente, e, no período 1970-77 de 0,8 a 2,4 para os grupos 5 e 1.

As idades medianas, para todos os grupos, no período 1960-69, pertenciam ao segundo intervalo de classe, 1 a 4 anos, O grupo 5, por causa de seu número reduzido de casos, não entrou na análise. A distribuição etária foi estatisticamente diferente ($\chi^2 = 54,7$ $P < 0,05$). As faixas etárias de maior risco foram os menores de 1 ano e os de 1 a 4 anos, (tabelas 74 a 76 e gráficos 50 e 51).

No período seguinte, o grupo 4, que reúne uma população com melhores condições sócio-econômicas teve, um padrão etário semelhante a áreas desenvolvidas, com uma idade mediana entre 15 a 19 anos. O grupos 1 formado pelos subdistritos mais periféricos e o grupo 3 (BUSSAB & DINI,

1985) possuíam as idades medianas mais baixas, entre 1 a 4 anos. As diferenças observadas foram significantes ($X^2 = 51,6$, $P < 0,05$), (tabelas 77 e 78).

Em termos de risco a faixa etária de maior risco, em todos os grupos, foi a de menor de um ano, vindo em seguida a faixa etária de 1 a 4 anos, (tabela 79 e gráficos 52 e 53).

No período 1960-69 os coeficientes médios de morbidade por subdistritos e distritos variaram de 0 em Aclimação, Parelheiros e Sê a 4,68 por 100000 habitantes em Itaquera, (tabela 80).

Os subdistritos pertencentes às zonas central e intermedária, com exceção da Liberdade e da Vila Mariana, apresentavam um coeficiente médio menor que o do Município de São Paulo enquanto apenas 8 dos 26 subdistritos ou distritos pertencentes à zona periférica estavam nesta mesma situação.

O gráfico 54 mostra os coeficientes médio de morbidade divididos em quartis (BERQUO e col, 1981). O último quartil contém somente subdistritos ou distritos pertencentes à zona periférica.

No período 1970-77 a incidência por subdistrito ou distrito variou de 0 em Bom Retiro e Parelheiros a 6.7 em Vila Nova Cachoeirinha, (tabela 80).

Os subdistritos ou distritos pertencentes à zona periférica em sua maioria, 14 em 26, possuíam um coeficiente inferior ao apresentado pelo Município de São Paulo. Nesta mesma situação se encontravam 12 dos 14

subdistritos da zona central e 10 dos 14 da zona intermediária.

No último quartil encontramos os subdistritos de Vila Madalena e Pinheiros (zona central) e Barra Funda (zona intermediária), sendo, todos os demais, da zona periférica (gráfico 55).

A distribuição espacial deste período foi mais homogênea que a observada na década anterior.

Segundo SCHELD, (1984) a meningite por *S.pneumoniae* apresenta uma incidência maior nos grupos de nível sócio-econômico mais baixo. FRASER e col, (1973a) em Charleston County obtiveram uma incidência de 0,89 por 100000 para população branca e de 4,9 para os negros. Esta diferença racial esconde, contudo, as diferenças sócio-econômicas existentes entre elas. Ainda, segundo os mesmos autores, uma criança negra com anemia falciforme tem um risco 36 vezes maior que uma criança negra sem anemia e 314 vezes maior que uma criança branca.

FRASER e col, (1974) em Bernalillo County, referem que nos locais onde o nível educacional é baixo, ou seja, população maior de 25 anos com menos de 12 anos de estudo, a incidência é mais alta do que em outras áreas com nível educacional alto, e nestes locais, a incidência parece ser independente da renda familiar.

A preocupação em se analisar a influência das condições sócio-econômicas na incidência da meningite tem

sido quase nula. A abordagem, quando feita, é sempre de uma maneira superficial.

A tentativa feita por nós, à semelhança de CARVALHEIRO, (1985), em transpor uma análise de caráter meramente geográfico para uma aproximação das condições de vida ou mesmo de um perfil epidemiológico de classe, no caso do Município de São Paulo, mostrou resultados pouco esclarecedores. Assim, a incidência só foi significativamente diferente para área de residência no período 1970-77.

Contudo, se observarmos que nas áreas desenvolvidas a doença acomete crianças muito jovens e velhos e se verificarmos que, na zona central e nas área 1 e 2 houve um aumento em 1970-77 nas proporções das faixas etárias menores de 1 ano e 60 e mais somadas, enquanto nas demais zonas ou áreas houve uma manutenção ou mesmo uma redução podemos inferir que nas áreas de melhores condições sociais o comportamento epidemiológico da meningite por *S. pneumoniae* se aproxima ao observado nas áreas desenvolvidas.

2.2. Gravidade (medida pela letalidade)

2.2.1 em relação ao tempo

A letalidade da meningite por pneumococo, segundo ano, variou de 63,4% a 26,2% correspondente aos anos de 1968 e 1974 (tabela 81 e gráfico 56).

No período 1960-69 a letalidade foi mais alta

com valores extremos de 39,6 e 63,4. A relação entre a maior e a menor letalidade foi de 1,6:1.

No octênio seguinte a relação foi de 1,9:1 entre a maior letalidade, 49,5% em 1970, e a menor letalidade 26,2% em 1977.

A letalidade média do período 1960-69 foi de 49,2 e de 37,8 para 1970-77.

Entre as hipóteses que poderiam ser levantadas para explicar a redução da letalidade poderíamos citar:

1. Aumento do uso de antibiótico previamente à internação.

Como o *S.pneumoniae* é, geralmente, sensível aos antibióticos comuns, este uso prévio poderia contribuir para reduzir a gravidade da doença. Em 1974, seja pela extrema gravidade da epidemia de meningite meningocócica em curso, seja pela desinformação reinante na população acerca das medidas que se poderiam adotar para minorar a magnitude desta doença, houve um aumento do uso indiscriminado de antibióticos.

2. Diagnóstico precoce

Em 1974, ano de menor letalidade, poderia ter havido uma busca mais precoce dos serviços de saúde por parte da população, quando se deparava com um quadro clínico potencialmente infeccioso. Os médicos, por sua vez, quando não encontravam foco infeccioso que explicasse a patologia, colhiam o líquido cefalorraquidiano ou encaminhavam o paciente para colheita. Isto pode ter propiciado o início mais precoce de terapia adequada e a consequente redução da

letalidade da doença.

A maioria dos autores concorda em que o uso de antibióticos, em dosagem insuficiente para o tratamento da meningite por pneumococo, não influencia o prognóstico da doença. Eigler, citado por HODGES & PERKINS, (1975), encontrou uma redução da letalidade nos pacientes que receberam antibióticos previamente à internação. Contudo, uma possível explicação para o encontro desta associação nos é dada por ISPAHANI, (1983). O autor considera que o quadro clínico não teria sido suficientemente agudo, dando tempo para que se ministrassem doses não terapêuticas de antibióticos.

O conceito de diagnóstico precoce em um quadro de meningite não é muito fácil de se estabelecer.

Os diferentes autores são concordes que a duração dos sintomas, antes da internação ou do recebimento de efetiva dose terapêutica de um antibiótico eficaz, pode ser usada como um dos indicadores para caracterizar um diagnóstico precoce. Este critério, obviamente, pode estar parcial ou totalmente equivocado pois a precocidade na internação pode refletir apenas a gravidade com que a doença se manifestou.

BAIRD e col, (1976) referem que, quanto menor a duração dos sintomas no momento da internação maior foi a letalidade. Assim, quando a sintomatologia se iniciou até 24 horas antes da internação, ela foi de 71% e, quando tinha durado mais de 4 dias, de 19%,.

DAVEY e col, (1982) referem uma duração média da sintomatologia antes da internação, de 88 horas para os que faleceram, de 52 horas para os sobreviventes sem seqüela e de 67 para o grupo com seqüelas. Contudo, as diferenças não foram estatisticamente significantes.

HODGES & PERKINS, (1975) também não observaram uma influência da duração da doença na letalidade.

3. Melhoria da notificação.

A redução da letalidade no período 1970-77 poderia ser explicada, ainda, pela melhoria da notificação. Os casos suspeitos, que anteriormente, passavam despercebidos passaram a buscar um atendimento médico no Hospital Emilio Ribas ou nos outros hospitais que compunham a rede de atendimento médico-hospitalar.

O quadro 8 resume a letalidade por meningite pneumocócica em diferentes épocas e em diferentes países.

Os dados disponíveis para a era pré - antibiótica mostram que a doença era extremamente grave, com uma letalidade acima de 90%. A introdução das sulfonamidas a reduziu para 60% e, após a descoberta da penicilina houve uma nova diminuição, (BAIRD e col, 1976).

SCHELD, (1984) comenta que após a introdução da penicilina, a letalidade tem se mantido estável, não havendo progresso mesmo com o rápido desenvolvimento de novos antibióticos.

A letalidade observada nos países desenvolvidos durante a década de 1970, é extremamente

Quadro 8 Meningite por S.Pneumoniae Letalidade segundo autor, período e local.

Autor	Período	local	Letal. (%)
FINLAND & BARNES,(1977)	1935-41	Boston City Hospital	93
	1947-57	Boston City Hospital	65
	1961-72	Boston City Hospital	42
FRASER e col,(1973b)	1935-46	Olmsted County	91
	1947-58	Olmsted County	36
	1959-70	Olmsted County	29
GEISELER e col,(1980)	1935-41	Municipal Contagious Chicago	68
	1954-76	Municipal Contagious	18
CADOZ e col,(1981)	1970-79	Dakar	60
ISPAHANI,(1983)	1974-80	Nottingham	53
BAIRD e col,(1976)	1971-76	Ahmada Bello Univer. Hosp. Nigéria	51
Atual estudo	1960-69	São Paulo	51
	1970-77	São Paulo	38
BASTOS e col,(1970)	1958-62	H.Emílio Ribas	50
	1963-67	H.Emílio Ribas	47
GUIRGUIS e col,(1983)	1974-80	Cairo	44
FRASER e col,(1973a)	1961-71	Charleston County	33
HODGES & PERKINS,(1975)	1949-73	Ohio State University	31
MINER & EDMAN,(1978)	1971-75	Abbassia Fever Hosp.	31
Carpenter	1950-60	Seattle	59
Turguel	1971-73	Nigéria	48
Hassan	1961-66	Cairo	44
Weiss	1952-64	Philadelphia	37
Richter	1964-70	Harlen	29
Swartz	1956-62	Boston	21
Eigler	1948-58	Clinica Mayo	19
WHO	1974	Grã Bretanha	18
Quaade	1949-59	Copenhagen	17
Goldacre	1969-73	London	16
DAVEY e col,(1982)	1968-77	East Birmingham Hosp.	30
SCHELD,(1984)	1978	Estados Unidos	28
SCHLECH ecol,(1985)	1978-81	Estados Unidos	26
JONSSON & ALVIN,(1971)	1956-62	Estocolmo	25
	1963-67	Estocolmo	11
Jenssen	1960-65	Copenhague	21
FRASER e col,(1974)	1964-71	Bernalillo County	23
LEVIN e col,(1972)	1954-68	Municipal Contagious Diseases Hospital	17

variada. Assim, Goldacre, citado por MINER & EDMAN, (1978), refere um valor de 16% para a cidade de Londres no período 1969-73 enquanto ISPAHANI, (1983) encontrou, em Nottingham, um valor de 53%.

Em países subdesenvolvidos esta variação é um pouco menor, 31% no Abbassa Fever Hospital do Cairo e 60% em Dakar, (MINER & EDMAN, 1978) e (CADOZ e col, 1981).

BAIRD e col, (1976) comentam que há uma alta letalidade da meningite nos países da Africa Tropical, 40 a 60%. Ele não atribui este fato a um atraso no início do tratamento decorrente da menor acessibilidade aos serviços médicos por parte da população africana pois ela também é alta em pacientes que apresentam uma curta duração dos sintomas prévios à internação. Afastou-se também hipótese de que os cuidados médicos e de enfermagem fossem diferentes, já que a letalidade da meningite meningocócica era semelhante à encontrado na Europa ou nos Estados Unidos. Os dados sugeririam, segundo opinião dos autores, que os negros teriam maior suscetibilidade à infecção por pneumocococo e neles a doença seria particularmente virulenta. A anemia falciforme, por si só, não explicaria esta maior letalidade pois também ocorre em indivíduos normais.

Uma consulta um pouco mais extensa da bibliografia nos mostrou, entretanto, que mesmo em alguns locais desenvolvidos a letalidade é similar ou mesmo mais alta que a encontrada por Baird na Africa Tropical.

Weiss, citado por MINER & EDMAN, (1978), não

confirmou os dados de Baird pois encontrou uma alta letalidade em homens brancos, uma baixa letalidade em mulheres brancas e um valor intermediário para homens e mulheres negras.

2.2.2. em relação às pessoas.

Em nossos dados, a curva da letalidade por idade se apresentou na forma clássica de uma doença infecciosa, ou seja, em forma de U (tabelas 82 e 83 e gráficos 57 e 58).

No período 1960-69 quase dois terços dos menores de 1 ano que adoeceram com meningite por pneumococo, morreram. No outro extremo da vida a letalidade foi de 60% para a faixa etária maiores de 50 anos. O valor mais baixo, 23,2%, correspondeu à faixa etária de 10 a 14 anos.

No período seguinte mais da metade dos menores de um ano morreram e o grupo etário que apresentou a menor letalidade foi o de 5 a 9 anos com um valor de 15,3%.

A letalidade, no período 1960-69, foi significativamente diferente para as idades ($\chi^2 = 94,8$ $P < 0,05$), mas não diferiu quanto ao sexo, 50,3% e 51,0% para o sexo masculino e feminino, respectivamente. No octênio seguinte foi de 36,1 e 40,5%, respectivamente.

A letalidade em menores de 1 ano segundo mês de vida é mostrada na tabela 84 e gráfico 59. De maneira geral existe uma relação inversamente proporcional entre a idade e a letalidade. Ela superou a 40% em todos os meses e as diferenças foram significantes, ($\chi^2 = 38,1$ $P < 0,05$).

A idade mediana para os sobreviventes foi de 96 meses e para os que faleceram, 10 meses, observando-se uma diferença significativa em ambos os períodos, (tabela 85)

No quadro 9 compara-se a letalidade por faixa etária obtida em nosso estudo com a relatada por diversos autores. O valor para as idades mais baixas se aproxima dos países subdesenvolvidos, enquanto nas faixas etárias mais velhas ele está mais próximo dos países considerados desenvolvidos.

O tempo de permanência mediano, em dias, no hospital como se poderia esperar, foi diferente entre os sobreviventes, 16, e os que morreram, 2, (tabela 86).

BAIRD e col, (1976) constataram que 50% dos óbitos ocorriam antes de completadas as primeiras 24 horas de internação. Em nosso meio, BASTOS e col, (1970) observaram resultado próximo, 46%, para os casos internados no Hospital Emilio Ribas nos anos de 1958-67.

Em nossa casuística, no período de 1960-69, conseguimos obter dados sobre o número de células por mm³ no liquor de entrada em 88% dos pacientes. A letalidade foi inversamente proporcional à contagem de leucócitos no liquor. Assim, nos casos onde havia menos de 100 células por mm³ a letalidade foi de 69,4% e nos casos com mais de 1000 células 39,6%, ($X^2=48,3$ $P<0,05$), (tabela 87).

Quadro 9 Meningite por *S.pneumoniae* Letalidade segundo autor, época e faixa etária

Autor	Epoca	Em percentagem					
		<1	1-4	5-9	10-14	15-59	60+
FINLAND & BARNES,(1977)	1935-72	39	/---61--/				77
GUIRGUISe col,(1977)	1977-78	60	48	/--30---/	/-44--/		
HINER & EDHAN,(1978)	1971-75	55	18	27	15	/-33--/	
FRASER e col,(1973a)	1935-46	/---75--/	/----100----/				100
	1947-58	/---25--/	/----25----/				67
	1959-70	/---29--/	/----0----/				67
ISPAHANI,(1983)	1974-80	/-----22-----/	/--63---/				
Atual Estudo	1960-69	66	41	30	23	50	50
	1970-77	55	32	15	22	25	65

No período seguinte observamos o mesmo fenômeno que também foi estatisticamente significativa, ($X^2 = 42,7$ $P < 0,05$), com uma letalidade de 59,5% para contagem de menos 100 células e de 29,3% com mais de 1000, (tabela 88). Entretanto, o número de casos com informações caiu a 78%, .

Weiss, em UNDERMAN & LEEDON, (1978) refere que as situações que condicionariam um mau prognóstico para um caso de meningite por pneumococo seriam: coma no momento da admissão, bacteremia, glicorraquia baixa, proteinorraquia alta e uma baixa contagem de leucócitos no liquor.

HODGES & PERKINS, (1975) e BAIRD e col, (1976) por sua vez, não encontraram qualquer relação entre o número de leucócitos por mm³ no líquor e a letalidade.

Uma comparação entre a leucorraquia média dos sobreviventes com a dos que foram a óbito não pode ser feita em vista a grande variabilidade do número de células no líquor de entrada, (tabela 89). As medianas, contudo, foram significativamente diferentes, ($X^2 = 16,6$ e $X^2 = 19,4$ para os períodos 1960-69 e 1970-77, respectivamente e $P < 0,05$). A mediana independentemente do tipo de saída foi de 750 leucócitos por mm³ para o período de 1960-69 e de 1250 em 1970-77 .

BRESOLIN, (1980) afirma que a reação celular pode ser escassa ou nula em casos super agudos de meningite bacteriana.

2.2.3 em relação ao espaço

A letalidade segundo zona de residência é apresentada nas tabelas 90 e 91 e no gráfico 61.

A zona intermediária e a periférica apresentaram valores próximos 50,0 e 52,8% , para o período 1960-69 e significativamente maior que o da zona central 36,2%, ($X^2 = 9,1$ $P < 0,05$).

No período seguinte a letalidade não apresentou diferença significativa ($X^2 = 0,7$, $p > 0,05$). A redução da letalidade na zona central foi relativamente pequena, 6%, quando comparada com a da zona intermediária, 24%, e com a

zona periférica, 27%.

Este diferencial na redução da letalidade entre as zonas poderia ser explicado pela expansão da rede de atendimento a casos suspeitos de meningites possibilitando um atendimento mais precoce aos residentes das zonas que sabidamente são mal servidas de serviços de saúde.

A letalidade da área 1 foi praticamente a metade da encontrada para outras áreas para o período 1960-69, ($\chi^2 = 14,6$, $P < 0,05$), (tabelas 92 e gráfico 61). No período seguinte, a semelhança do observado para as zonas, a diferença não foi mais estatisticamente significativa ($\chi^2 = 5,7$, $P > 0,05$), (tabela 93 e gráfico 61). A maior redução foi observada na área 2, 49%, enquanto a área 1 teve um incremento de 56%.

A letalidade foi semelhante entre os grupos de residência, em ambos os períodos, ($\chi^2 = 6,5$ e $\chi^2 = 7,0$, $P > 0,05$ 1960-69 e 1970-77, respectivamente. A maior redução se deu no grupo 2, 38% e menor, 23%, no grupo 4 (tabelas 94 e 95 e gráfico 62).

3 Meningite Por Bacilo Gram-Negativo

As meningites deste grupo são provocadas por uma série de bactérias. Estudaremos as meningites por enterobactérias, divididas pela sua importância em nosso meio, em duas partes, a saber: as meningites provocadas por *Salmonella* sp e as ocasionadas por outras enterobactérias. Finalmente, estudaremos um terceiro grupo em que não foi possível especificar o agente etiológico.

3.1. Meningite por *Salmonella* sp.

Segundo BIER, (1976) as salmonelas são "enterobactérias móveis (com exceção das salmonelas aviárias), relacionadas bioquímica e sorologicamente. Com raras exceções, não fermentam a lactose (não possuem B-galactosidase) e não produzem indol. Fermentam a glucose e a manita, usualmente com produção de gás (*S.typhi* e *S.gallinarum-pullorum* são anaerógenas). Em geral, produzem H S. Não liquefazem a gelatina e não crescem em meio com KCN. ²IMViC -+-+. Não possuem urease, nem desaminases, porém são lisinadescarboxilase + (...) As salmonelas possuem antígenos somáticos de superfície e antígenos flagelares, que permitem discriminá-los em cerca de um milhar de serotipos com a ajuda de soros aglutinantes monoespecíficos."

3.1.1. Morbidade

-em relação ao tempo

No período em estudo foram identificados 290 casos de meningites por salmonelas sendo 10% na primeira década, (tabela 96 e gráfico 63). A incidência começou a aumentar a partir de 1969 atingindo o seu ápice em 1975 com 57 casos e um coeficiente de 0,80 por 100000 habitantes e decaindo em seguida para níveis observados no início dos anos 70.

As seguintes espécies foram identificadas: *S. typhimurium*, *S. panama*, *S. newport*, *S. dublin*, *S. paratyphi-B*, *S. paratyphi-C* e *S. grumpensis*. A espécie mais frequente foi a primeira com 112 casos representando 39%.

As salmonelas identificadas são de origem animal e como tal estão de acordo com a Doutrina de Montevideu. Esta doutrina descrita por Homaech e colaboradores afirma que "a *S. typhimurium* e outras de origem animal que no adulto produzem apenas gastroenterites localizadas, determinam na criança, sobretudo no primeiro ano de vida, infecções gerais graves, com frequentes localizações extra-intestinais (angina, otite, septicemia, etc), BIER, 1976)

BASTOS e col, (1973) referem um aumento da participação da salmonela como agente etiológico da meningite bacteriana. No período 1958-72 ela representou 1,4% das meningites em geral e 2,5% das meningites bacterianas de origem determinada. Nos quinquênios 1958-62, 1963-67 e 1968-72 a proporção de casos foi de 1,3, 1,0 e 1,7,

respectivamente. O autor cita que se tem notado um aumento das doenças provocadas em homens e animais com manifestações intestinais e extra-intestinais.

Ainda, segundo BASTOS e col, (1973), a fonte primária são indivíduos doentes ou portadores que albergam nos intestinos as salmonelas patogênicas. A mucosa do tubo digestivo em crianças muito novas é mais permeável e tem uma menor resistência à passagem de bactérias para a corrente sanguínea. As meninges são atingidas por disseminação hematogênica e, mais raramente, por disseminação linfática ou por contiguidade.

Nos países desenvolvidos, a participação da salmonela como agente etiológico das meningites bacterianas é muito pequena. MANGI e col, (1975) identificaram em sua casuística de pacientes internados no Yale New Haven Medical Center no período 1968-73, somente um caso de meningite por salmonela, o que correspondeu a 0,07% dos casos. SCHLECH e col, (1985) citam 18 casos nos Estados Unidos da América de 1978 a 1981, correspondendo a 0,13% das meningites bacterianas. FINLAND & BARNES, (1977), 2 casos, 0,53%, FRASER e col, (1973b) em Olmsted 1 caso, 0,6% e ISPAHANI, (1983) em Nottingham 1 caso, 0,6%.

FRASER e col, (1974) estimaram para Bernalillo County, uma incidência de 4 por 10 milhões de habitantes.

DAVEY e col, (1982) em Birmingham e FRASER e col, (1973) em Charleston County não relataram casos de meningite por salmonela.

A importância ,nos países subdesenvolvidos, é geralmente bem maior. HAILEMESKEL & TAFARI, (1978), estudando as meningites bacterianas em crianças na cidade Adis Abeba referem uma contribuição de 3,3% e relatam que a salmonela foi o agente mais frequente entre as enterobactérias. CADOZ e col, (1981,) em Dakar, obsevaram um valor semelhante, 3,6% com um nitido predomínio da *S.typhimurium*.

Em nosso meio, CARVALHO, (1978) refere uma participação de 8,5% entre as meningites de etiologia determinada, internadas no Hospital Emilio Ribas.

RILEY, (1972) atribui a maior importância das meningites por enterobactérias em países subdesenvolvidos à maior frequência de episódios de diarréia e, conseqüentemente, uma maior proporção de fontes primárias .

O aumento observado no último octênio pode refletir, pelo aumento do uso de antibióticos, uma maior probabilidade de se identificar as enterobactérias no líquido cefalorraquidiano. NELLES, (1982) observou uma relação inversa entre o uso de antibióticos previamente à colheita do líquido e a positividade da cultura , 71% quando da presença e 29% quando da ausência de antibióticos no líquido. Uma outra hipótese, não excludente da primeira, é o aumento das infeccões hospitalares, especialmente em berçários, e/ou eventuais epidemias de infecção salmonelótica em berçários, enfermarias de pediatria, creches e outros locais. IVERSSON (comunicação pessoal) ao estudar os casos de meningite por *S. typhimurium* , internados durante o mês de fevereiro de 1976

no Hospital Emilio Ribas, mostrou que 68,4% tinham tido uma internação anterior, em outros hospitais. A letalidade, nestes casos era significativamente maior do que aqueles que não tinham esta história de internação anterior.

-em relação às pessoas

A distribuição etária das meningites por salmonelas no período 1969-77 pode ser visualizada na tabela 97 e no gráfico 64. Na primeira década, 96,8% dos casos ocorreram em menores de 5 anos, sendo 90% em menores de 1 ano. No período seguinte, constatamos uma alteração² significativa na composição etária ($\chi^2 = 10,2$ $P < 0,05$). Os menores de um ano permaneceram com a mesma porcentagem, enquanto os maiores de 5 anos aumentaram sua participação.

Os menores de um ano, em termos de incidência, aumentaram sua participação, no período 1970-77, em 7 vezes e a faixa etária de 1 a 4 anos, 8.

Entre os menores de 1 ano, mais da metade dos casos ocorreram no primeiro trimestre de vida e no primeiro semestre, 91%, (tabela 98 e gráfico 65).

BASTOS e col, (1973) encontraram, como era de se esperar, um proporção de menores de um ano bem próxima a nossa, 89% . GOLDACRE, (1977) refere que a salmonela foi responsável por 4% dos casos de meningite bacteriana em crianças menores de um mês, o que lhe confere o terceiro lugar nesta faixa etária.

As razões, que explicam a maior suscetibilidade do recém-nascido às infecções por

enterobactérias, já foram comentadas na introdução deste trabalho.

A idade média foi de 15 meses com um desvio padrão de 102 meses. A idade mediana foi de 3 meses.

O tempo médio de permanência, em dias, no hospital foi de 9 com um desvio padrão de 12,7. A mediana foi de 4 dias.

O número de leucócitos no liquor, à semelhança de outras etiologias, variou bastante. Obtivemos um valor médio de 6247 células com um desvio padrão de 11418. O valor mediano situou-se em 2048. MELLES, (1982) encontrou valor médio próximo ao nosso, 8242.

-em relação ao espaço.

A incidência, segundo zona de residência, não apresentou, no período 1960-77, uma variação significativa² ($X^2=3,0$, $P>0,05$). A zona periférica apresentou um coeficiente superior ao do Município de São Paulo, (tabela 99 e gráfico 66).

3.1.2 Gravidade (medida pela letalidade).

-em relação ao tempo

A letalidade foi alta em todo período, ultrapassando quase sempre os 70%. No período 1960-69, ela foi de 73% e no octênio seguinte, mostrou um valor ainda mais elevado, 89%. As diferenças, entre as letadidades dos dois períodos, foram significantes, ($X^2=4,2$ $P<0,05$), (tabela 100 e gráfico 67).

Esta alta letalidade evidencia que, apesar do desenvolvimento de uma série de agentes antimicrobianos, estes têm, pouca eficácia no tratamento de uma meningite por salmonela.

-em relação às pessoas

A forma da curva da letalidade, segundo faixa etária, é característica de doença infecciosa, apresentando maiores valores nos extremos da vida. Os menores de um ano, além de serem o grupo de maior risco, apresentaram uma das mais altas letalidades, 89,0%, (tabela 101 e gráfico 68).

RILEY, (1977) atribui esta alta letalidade em menores de um ano, ao fato das salmonelas, como outras enterobactérias, serem mais resistentes a uma série de antibióticos e portanto mais refratárias ao tratamento e, também, pela maior dificuldade do diagnóstico no período neo natal, tendo em vista que os sintomas e sinais são mais inespecíficos e não agudos. Cerca de 25% dos casos, por nós estudados, tinham menos de 2 meses de vida, (tabela 98). A resposta inflamatória dos recém-nascidos não é, usualmente, muito intensa, mesmo na presença de uma infecção grave como é a meningite por salmonela.

A letalidade não apresentou uma variação
significante com o número de leucócitos por mm³ no liquor de
entrada,² ($X=3,2$, $p>0,05$), (tabela 102).

3.2 Meningite por Enterobactérias exceto salmonela

3.2.1 Morbidade

-em relação ao tempo

A incidência das meningites por Enterobactérias, exceto as pertencentes ao gênero *Salmonella*, manteve-se mais ou menos estável até 1973. Nos dois anos seguintes, a incidência dobrou, retornando posteriormente ao seu platô anterior, (tabela 103 e gráfico 69). No período 1960-69, o coeficiente médio de morbilidade foi de 0,14 por 100000 habitantes e no período seguinte(1970-77), ele quase dobrou, 0,27 por 100000 habitantes .

Os seguintes gêneros de enterobactérias foram encontrados: *Escherichia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, e *Proteus*. Os gêneros mais incidentes foram: *Enterobacter* com 75 casos, 35,5% de 211 e a *Escherichia* com 73 casos, 34.6%.

BIELER-NIEDERER, (1979) refere que a *E. coli* possui mais de 150 antígenos somáticos, 50 antígenos flagelares e 100 antígenos capsulares (K). Em 84% dos casos de meningite por este agente é possível identificar o antígeno polissacarídeo capsular K1 da superfície da bactéria e quem se atribui o caráter patogênico do microorganismo.

O número de casos de meningite provocados por outras enterobactérias, em países desenvolvidos, é bem superior ao relatado para as salmonelas. SCHLECH e col (1985)

relatam que esses germes são responsáveis por 1,3% das meningites bacterianas determinadas, com um nítido predomínio da E.coli.

MANGI e col, (1975) referem que estas enterobactérias são responsáveis por 3,3% das meningites bacterianas. O predomínio foi da Escherichia com 38%, e da Klebsiela, 25%. Um valor semelhante foi obtido por FRASER e col, (1974), em Bernalillo County, com uma incidência de 0,24 por 100000 habitantes.

HODGES & PERKINS, (1975) encontraram um valor relativamente mais alto, 4,3%, para o período 1949-73 na Ohio States University com predomínio da klebsiela (47%) e da E.coli, (40)%.

Outros autores relatam uma proporção ainda maior. UNDERMAN & LEEDON, (1978) referem uma proporção de 6,3% para as meningites internadas na Los Angeles County University, com predomínio da E.coli. Elas são mais frequentes em pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos múltiplos e na presença de infecção extra neural.

Uma proporção semelhante foi relatada por JONSSON & ALVIN, (1971) em Estocolmo: 6.7% em relação às meningites bacterianas e 8% das meningites bacterianas de etiologia determinada.

FINLAND & BARNES, (1977) referem que estas enterobactérias são responsáveis por 11% das meningites adquiridas na comunidade e por 28% das adquiridas em

infecções nosocomiais

ISPAHANI, (1983) refere que 79% das meningites por enterobactérias (exceto salmonelas), foram causadas pela E.coli e essas representam 11% do total de meningites bacterianas.

Em países subdesenvolvidos os relatos são variados. MINER & EDMAN, (1977) não encontraram nenhum caso de meningite por estas enterobactérias, HAILENESKE & TAFARI, (1978), em Adis Abeba, observaram que no período 1975-76 as meningites por enterobactérias foram responsáveis por 4,1% dos casos de meningite. A E. coli era o agente etiológico mais comumente encontrado e, geralmente estavam relacionadas com infecções hospitalares. Por outro lado, CADOZ e col, (1981) citam valores de 6,8% (em relação as meningites bacterianas) e 9,2% (em relação as meningites de etiologia determinada).

Em nosso meio, os relatos geralmente se referem a pacientes internados no Hospital Emilio Ribas. BASTOS e col, (1969) descreveram, nos períodos 1958-62 e 1963-67, as enterobactérias (exceto salmonela) foram responsáveis, respectivamente 2,8% e 2,3%, das meningites bacterianas de etiologia determinada. CARVALHO, (1978) refere, em 1978, apenas 1.2%. Outra diferença importante é que no primeiro trabalho citado predominava a Escherichia e, no segundo, Enterobacter.

As razões que poderiam explicar o aumento observado em 1974 e 1975, são as mesmas por nós apontadas

quando analisamos o comportamento epidemiológico das meningites por salmonela.

-em relação às pessoas

A distribuição etária das meningites por enterobactérias,(exceto salmonelas), segundo período e faixa etária é mostrada na tabela 104 e gráfico 70. Não observamos diferença significativa ($\chi^2 = 3,6$ $P > 0,05$) entre os períodos. Aproximadamente, 60% dos casos ocorreram abaixo de 1 ano. A faixa etária de 15 a 59 anos foi responsável por 22% dos casos.

Em termos de incidência, o grupo etário de maior risco foi o de menores de um ano que, em 1960-69, apresentou um risco 57 vezes maior do que a faixa etária de risco imediatamente inferior. No octênio seguinte esta relação foi de 24 vezes.

O aumento observado, entre os dois períodos, ocorreu em todas as faixas etárias com uma relação entre eles de 10,0:1, 7,5:1, 3,9:1, 2,8:1 e 1,6:1 para as idades 15 a 59 anos, 60 anos e mais, 1 a 4, 5 a 14 e menor de 1 ano, respectivamente.

Entre os casos com menos de 1 ano, apenas 14% ocorreu no segundo semestre de vida. Uma proporção, ligeiramente mais alta do que a observada para as salmonelas, foi constatada para os casos ocorridos no primeiro trimestre, mas as diferenças não foram significantes, (tabela 105 e gráfico 71).

BIELER-NIEDERER, (1979), BORTOLUSSI e col,

3.2.2. Gravidade (medida pela letalidade)

-em relação ao tempo

A letalidade diminuiu no último octênio indo de 82,1% para 56,9%. Essa queda vem reforçar a hipótese de que houve um diagnóstico mais precoce e a instituição de terapia com maior eficácia, (tabela 107 e gráfico 73).

A letalidade das meningites por enterobactérias é alta, tanto nos países desenvolvidos como nos países subdesenvolvidos.

FINLAND & BARNES, (1977) mostram que a letalidade, no período 1960-69, correspondeu ao observado na era pré-antibiótica (1935-47) e a do período 1970-77 a verificada entre 1951 e 1972. JONSSON & ALVIN, (1971), em Estocolmo, referem uma letalidade de 78% e 47% para os períodos 1956-62 e 1963-67 respectivamente. CADOTZ e col (1981) e MINER & EDMAN, (1978) observaram uma letalidade de 66% e FRASER e col, (1974), de 63%.

BASTOS e col, (1973) observaram uma redução da letalidade entre os períodos estudados, de 74% para 57% ,nas meningites por enterobactérias (exceto salmonela) e de 84% para 62% nas meningites provocadas pela E. coli.

-em relação às pessoas.

A faixa etária 60 anos e mais apresentou a maior letalidade e não houve nenhum sobrevivente no período estudado. Em seguida, tivemos a faixa etária menores de 1 ano com letalidade de 73%. e a faixa 5 a 14 anos o menor valor, 18,8%, (tabela 108 e gráfico 74).

A letalidade em menores de 1 mês foi analisada por BORTOLUSSI e col, 1978) e OVERALL, (1970). Os primeiros encontraram uma letalidade de 57% e observaram uma associação com o número de leucócitos no líquido de entrada, mas não com o peso ao nascer. A letalidade, neste mesmo trabalho era de 88% para as que tinham menos de 2000 células por mm³ e de 22% para os com pleocitose mais intensa. O outro autor, por sua vez, relatou uma letalidade de 77% e que era inversamente proporcional ao peso ao nascer.

A letalidade das meningites por enterobactérias (exceto salmonela) não apresentou variação significativa com o número de leucócitos por mm² no líquido de entrada, ($\chi^2 = 5,7$, $P > 0,05$), (tabela 109).

3.3 Meningites por Bacilo Gram Negativo.

Considerou-se como meningites por bacilo Gram-negativo são aqueles casos em que se visualizou um bacilo Gram-negativo na bacterioscopia ou na cultura do líquido mas em que não houve possibilidade de se identificar o agente etiológico.

Embora, CADDOZ e col, (1981) consideram que a presença de um bacilo Gram-negativo pleomórfico permitia implicar o *H. influenzae*, como agente etiológico da meningite, não foi o critério por nós utilizado.

3.3.1 Morbidade.

-em relação tempo

A incidência desta meningite manteve-se em ascensão de 1960 a 1972, inicialmente, de forma mais lenta e a partir de 1970 de uma forma mais rápida (tabela 110 e gráfico 75). A partir de 1973 constatou-se uma queda atingindo em 1977 os níveis encontrados na segunda metade da década de 1960.

-em relação às pessoas

A distribuição etária é mostrada na tabela 111 e gráfico 76. Em 1960-69, 42,7% dos casos tinham menos de 1 ano e no período seguinte, 48,1%, mas as diferenças não foram significantes, ($X^2 = 4,7$, $p > 0,05$).

A distribuição ,segundo mês de vida, nos menores de um ano foi uniforme nos dois semestres, 53% e 47%, (tabela 112).

- em relação espaço.

A incidência por zona é mostrada na tabela 113. As diferenças não foram significantes, ($X^2 = 1,9$, $P > 0,05$).

3.3.2 Gravidade (medida pela letalidade)

-em relação ao tempo

A letalidade variou bastante. Considerando somente os anos em que ocorreram 10 casos ou mais verificamos valores extremos de 8,3% para o ano 1976 e 53,8% para 1971, (tabela 114 e gráfico 77). Não houve diferença significativa entre os períodos ($X^2 = 2,8$ $P > 0,05$).

-em relação às pessoas

A letalidade foi maior na faixa etária menor de 1 ano, 50,7%, e menor na faixa de 5 a 9, 10,5%, (tabela 115 e gráfico 78). Acima de 10 anos a letalidade girou em torno de 25%. As diferenças foram estatisticamente significantes, ($\chi^2 = 55,9$ $P < 0,05$).

3.3.3 Comparação com a distribuição observada para a meningite por *H. influenzae*.

A incidência da meningite por hemófilo se manteve estável, no período 1960-69, ao passo que, a meningite por bacilo Gram-negativo se elevou.

No período 1970-77, a incidência da meningite por hemófilo reduziu-se de um terço, enquanto a meningite por bacilo Gram-negativo aumentou três vezes. As curvas de incidência por ano para as duas etiologias não foram, contudo, inversamente proporcionais como se poderia esperar caso a hipótese formulada por Cadoz estar correta em nosso meio. O pico de incidência das meningites por bacilo Gram-negativo foi em 1972, enquanto para as meningites por hemófilo apresentaram esse ano a segunda maior incidência, (tabela 116 e gráfico 79)

A composição etária diferiu significativamente em ambos os períodos, das observadas para as meningites por *H. influenzae*, *Salmonella* e por outras enterobactérias com os seguintes χ^2 : 75, 23 e 16, respectivamente, para o período 1960-69 e de 44, 126 e 25, respectivamente, para período

1970-77. As proporções por exemplo, de menores de um ano, no período 1970-77, para as meningites por hemófilo e para as meningites por Bacilo Gram-negativo, foram 57 e 47%, respectivamente. Nos menores de um ano, a distribuição segundo idade em meses, no período 1960-77, da meningite por Bacilo Gram-negativo foi diferente da observada para meningite por *H. influenzae*.

A tendência secular da meningite por bacilo Gram-negativo e, especialmente, a sua composição etária não nos permitem concluir que estes casos sejam em sua maioria provocadas pelo *H. influenzae*. É provável que este grupo se constitua de uma miscelânea de agentes etiológicos.

4. Meningite bacteriana de etiologia determinada

Análise comparativa.

4.1 Morbidade

4.1.1 em relação ao tempo

Analisaremos, em seguida, as meningites bacterianas de etiologia determinada ocorridas no Município de São Paulo no período de 1960-77. Não estão incluídas nesta casuística as de etiologia tuberculosa.

No período foram identificados 25455 casos de meningite com um coeficiente médio de 25 por 100000 habitantes, (tabela 117 e gráfico 80). Este coeficiente representou 1 caso para cada 4000 habitantes. Se acrescentarmos os 11072 casos de meningite de etiologia indeterminada, provavelmente bacteriana, VRANJAC (informação pessoal), a casuística passaria a ser, então de 36527 casos, com um coeficiente médio de 36 por 100000 habitantes. A relação de casos por habitantes passaria a ser de 1 para 2782 habitantes.

A meningite por meningococo ocupou o primeiro lugar, com 84% dos casos e um coeficiente médio de 21 por 100000. Em segundo lugar tivemos a meningite por pneumococo, com 1951 casos e um coeficiente médio de 1,9.

A categoria "outro" da tabela 117 compreende uma série de agentes etiológicos, que inclu os gêneros *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, e *Listeria* entre outros. Nesta categoria foram enquadrados 188 casos, com

coeficiente de 0,2 por 100000 habitantes.

No primeiro período, 1960-69, ocorreram 2657 casos, de meningite bacteriana de etiologia determinada, exceto a de etiologia tuberculosa com um coeficiente médio de 5.4 por 100000 habitantes. Os três principais agentes etiológicos de meningite bacteriana, *S.pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *H. influenzae*, foram responsáveis por 89% dos casos. A meningite por pneumococo teve um ligeiro predomínio sobre a meningite por meningococo, 35,4% contra 34,1% e uma ascendência mais nítida sobre a meningite por hemófilo, que participou com 20%. As meningites causadas por enterobactérias em geral, por bacilo Gram-negativo e por outros agentes apresentaram a mesma incidência, 0,2 por 100000 habitantes .

No octênio seguinte em virtude da epidemia de meningite por meningococo, a situação se transformou radicalmente. A média anual de casos passou de 266 para 2850, um aumento de quase 11 vezes. O coeficiente médio foi de 42 e com uma relação de 1 caso para 2358 habitantes.

A meningite pela *N.meningitidis* foi responsável por 90% dos casos. A sua incidência aumentou cerca 21 vezes.

Uma outra mudança importante ocorreu nas meningites por enterobactérias. Elas passaram a ocupar o terceiro lugar, superando a meningite por hemófilo. A incidência praticamente quadruplicou.

As meningites por pneumococo e por outros

agentes permaneceram constantes no período, embora houvesse logicamente uma redução a sua participação em termos relativos, em consequência do extraordinário aumento das meningites por meningococo.

A meningite por hemófilo , em contrapartida, apresentou uma redução de 36% em sua incidência .

Na tabela 118, onde são apresentados os casos e coeficientes por 100000 habitantes em cada ano, pode-se visualizar que a meningite por pneumococo teve um discreto predomínio sobre a meningite por meningococo até 1967. A partir de 1971, nota-se um aumento da incidência desta atingindo seu ápice em 1974.

A incidência da meningite meningocócica ultrapassou os limites da normalidade em abril de 1971. "Esta epidemia , apesar de ter sido detectada em junho deste mesmo ano pelas autoridades sanitárias responsáveis pela vigilância epidemiológica, permaneceu oculta da população até 1974, quando a alta incidência tornou patente a sua presença. Essa desinformação propiciou um pânico na população com descrédito das autoridades sanitárias e a adoção de várias medidas ineficazes para o controle da doença " (MORAES e col, 1985).

O não reconhecimento da epidemia nos seus anos iniciais mereceu a seguinte consideração por parte de MARSIGLIA e col, (1985): " De um ponto de vista mais geral, devemos ressaltar que no processo epidêmico, a passagem do questionamento da saúde, do risco da doença e suas consequências para um questionamento dos poderes constituídos

e das responsabilidades do Estado com respeito à segurança dos cidadãos se faz de uma maneira quase imediata. E, nestas condições, o Estado tem de responder às indagações e às críticas que lhe são dirigidas(.....)", as autoridades sanitárias " só vieram a tomar medidas quando a sua autoridade começou a ser contestada. É interessante notar que essa autoridade, não assumida de início, se tornará, no auge do processo, bastante diminuída, e o próprio conhecimento em que ela tenta embasar as medidas que vai tomar se torna passível de discussão e descrédito por parte da população, dos meios de comunicação e mesmo de boa parte da categoria médica".

No ano de 1974, o coeficiente de meningite bacteriana de etiologia determinada foi de 185,2 por 100000 habitantes, ou seja, 1 caso para cada 550 habitantes. O número de casos subiria a 18069 casos se acrescentássemos os casos de meningite de etiologia indeterminada, quer seja de etiologia provavelmente bacteriana quer seja provavelmente viral. O coeficiente foi extremamente elevado na ordem de 264 por 100000. A magnitude do problema das meningites neste ano assumiu tal monta que em cada grupo de 379 habitantes um deles foi acometido pela doença.

O quadro 10 mostra a proporção de casos de meningite bacteriana de etiologia determinada referida pelos diferentes autores.

Em geral, é possível notar que nos trabalhos realizados em países africanos, predominam as meningites por

Quadro 10 Meningite bacteriana de etiologia determinada segundo autor, local, época e agente etiológico.

Autor	Local	Agente etiológico*						Casos
		Ano	S.p	N.m	H.i	Ent.	out.	
BASTOS e col (1970)	H.Emílio Ribas	58-72	28	25	19	4	24	3915
CARVALHO, (1978)	H.Emílio Ribas	1976	11	62	7	9	11	1053
HAILENESKEL & TAFARI, (1978)	Adis Abeba Hosp.	75-76	22	25	42	7	4	120
MINER & EDMAN, (1978)	Cairo	71-75	12	82	4	0	19	906
CADOZ e col, (1981)	Dakar	70-79	38	15	27	13	7	2515
GUIRGUIS e col, (1983)	Cairo	77-78	41	25	12	/-22-/		350
JONSSON & ALVIN, (971)	Estocolmo	56-67	22	23	34	8	13	390
FRASER e col, (1973a)	Charleston	61-71	23	24	41	2	10	258
FRASER e col, (1973b)	Olmsted	35-70	22	20	34	5	19	162
FRASER e col (1974)	Bernalillo	64-71	19	12	50	4	15	181
FINLAND & BARNES(. , (1977)	Boston City Hosp.	35-72	34	17	14	10	24	572
UNDERMAN & LEEDON, (1978)	Los Angeles Med.Center	63-70	21	25	40	6	8	728
GEISELER e col (1980)	Ohio Munic. Contag. Dis.	54-76	17	37	43	0	3	1072
DAVEY e col, (1982)	East Birmingham Hosp.	68-77	18	51	23	3	5	222
SCHLECH e col, (1985)	E.U.A	78-81	15	22	53	1	9	12677
In MINER & EDMAN, (1978)								
Eigler	C.Mayo	48-58	16	16	19	/-49-/		237
Quaade	Copenhagen	49-59	52	26	16	/-6-/		515
Carpenter	Seattle	50-60	29	34	19	/-18-/		185
Swartz	Boston	56-62	21	31	28	/-20-/		183
Richter	Harlem	64-70	12	46	15	/-27-/		136
Hodges	Columbus	49-73	21	44	7	/-28-/		198
Jensen	Copenhagen	60-65	35	27	22	/-16-/		198
OMS	Grã Bretanha	1974	54	14	17	/-14-/		2006
Goldacre	London	69-73	45	33	11	/-11-/		591
Hassan	Cairo	61-66	72	23	5	/-0-/		908
Atual estudo	S. Paulo	60-69	35	34	20	4	7	2657
	S. Paulo	70-77	4	90	2	2	2	22798

* S.p S.pneumoniae, N.m N.meningitidis, H.i H.influenzae,

Ent. Enterobactérias out. outros agentes etiológicos.

pneumococo. A proporção varia de 22% a 72% segundo HAILEMESKEL & TAFARI (1978) e Hassan citado por MINER & EDMAN, (1978), respectivamente. Entretanto, Miner & EDMAN observaram um nítido predomínio da meningite por meningococo na cidade do Cairo, 82%.

A meningite por *H.influenzae* tem uma importância maior nos estudos realizados em várias comunidades americanas. O estudo de SCHLECH e col, (1985) revela, por exemplo, que mais da metade dos casos eram ocasionados por este agente.

No continente Europeu, apesar de dispormos de um número reduzido de referências, pode-se notar um pequeno predomínio da meningite por pneumococo; na Grã-Bretanha, esta etiologia é responsável pela maioria dos casos, (OMS citado por MINER & EDMAN, 1978).

4.1.2 em relação às pessoas.

A tabela 119 e o gráfico 81 mostram a distribuição dos casos de meningite bacteriana de etiologia determinada segundo faixa etária e agente etiológico, no período de 1960-69. O período 1970-77 não será analisado pela alteração na distribuição etária ocasionada pela epidemia de meningite meningocócica

Entre os menores de um ano, que contribuíram com 41% dos casos, a meningite por pneumococo foi responsável pelo maior número de casos, 34,4%. Em segundo e terceiro lugar se classificaram as meningites por hemófilo e

por meningococo respectivamente.

A meningite por *N. meningitidis* predominou nas faixas etárias de 1 a 4 anos, 5 a 9 e 10 a 14 enquanto nas demais faixas houve predominância meningite por *S.pneumoniae*.

Ressalte-se que 60,9% dos casos de meningite no grupo de 50 anos ou mais foram causadas por pneumococo. Nesta mesma faixa etária as meningites por enterobactérias, (6,9%) suplantaram as meningites por hemófilo, 1,1%. Apesar de o número de casos ser relativamente pequeno, 6, não podemos desprezar o papel das infecções hospitalares na gênese desses casos.

A contribuição conjunta dos três principais agentes segundo faixa etária, variou de 83,8% a 95,1% para 50 anos e mais e 10 a 14 anos, respectivamente. Na faixa etária menores de 1 ano esta contribuição foi de 86,4%, percentual relativamente maior que a relatada em trabalhos realizados em áreas desenvolvidas, que girou em torno de 60%, (quadro 11). Na única referência proveniente de área subdesenvolvida em que foi possível montar a distribuição etária das meningites bacterianas de etiologia determinada, encontramos uma proporção similar à nossa.

A faixa etária 1 a 4 anos, contudo, apresentou um comportamento totalmente oposto. Nas áreas desenvolvidas a proporção foi semelhante à nossa enquanto no estudo realizado por GUIRGUIS e col, (1983) o conjunto das três etiologias representou somente 74% dos casos.

Quadro 11 Meningite bacteriana de etiologia determinada segundo autor, local, época, grupo etário e agente etiológico.

Autor	Local	Agente etiológico *						
		Ano	S.p	N.m	H.i	Ent.	Out.	ca sos

Menores de 1 ano								
GUIRGUIS e col,(1983)	Cairo	77-78	36	16	35	/-13-/		99
JONSSON & ALVIN,(1971)	Estocolmo	56-67	25	9	27	21	18	136
FINLAND & BARNES, (1977)	Boston Ci- ty Hosp.	35-72	15	24	25	/-36-/		118
UNDERMAN & LEEDON (1978)	Los Ange- les Med. Center	63-70	12	12	48	15	13	578
Atual Estudo	S.Paulo	60-69	34	23	29	6	7	1091
1 a 4 Anos								
GUIRGUIS e col,(1983)	Cairo	77-78	38	26	10	/-26-/		68
JONSSON & ALVIN (1971)**	Estocolmo	56-67	9	12	74	2	3	121
UNDERMAN & LEEDON (1978)	Los Ange- les Med.Center	63-70	9	23	65	1	2	348
Atual estudo	S.Paulo	60-69	26	39	27	5	4	593

* S.p S.pneumoniae; N.m N.meningitidis, H.i H.influenzae,
ent. Enterobactérias out. outros agentes bacterianos

** 1 a 5 anos

4.2 Gravidade (medida pela letalidade)

4.2.1 em relação ao tempo.

A letalidade segundo agente e período é mostrada na tabela 120 e no gráfico 82 e 83 .

No período em estudo, exceto para meningite meningocócica em que dispomos de informações somente até 1975, a letalidade foi de 15%, com 3674 óbitos. Com as meningites de etiologia indeterminada, provavelmente bacteriana, acrescentaríamos mais 1221 óbitos (VRANJAC informação pessoal) e se estimássemos uma letalidade de 8,7% para os casos de meningite meningocócica ocorridos em 1976 e 1977, teríamos cerca de 5000 óbitos entre 1960 e 1977 .

A letalidade para o período 1960-69 foi significativamente maior que a observada no octênio seguinte. O número de óbitos aumentou 2,5 vezes enquanto o aumento do número de casos foi bem maior, 8,2 vezes.

A maior queda ocorreu justamente para o agente etiológico que foi responsável ,talvez, pela maior epidemia de meningite no mundo, tanto em termos relativos como em termos absolutos. Esta queda foi de 159%. Em segundo lugar, tivemos a meningite por hemófilo com queda de 85%. As meningites por enterobactérias apresentaram em ambos os períodos uma letalidade alta, acima dos 75% e que, praticamente, não sofreu qualquer redução. Em termos globais, a redução da letalidade foi de 69,5%.

Entre as três etiologias de maior significado

epidemiológico, a meningite por *S.pneumoniae* foi a que apresentou a maior letalidade em ambos os períodos enquanto a meningite por meningococo teve a menor letalidade.

Este comportamento é geralmente encontrado nos trabalhos realizados em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, (quadro 12). A letalidade da meningite por *N. meningitidis* observada no Município de São Paulo para o período 1970-77 está próxima à encontrada por diversos autores.

4.2.2 em relação às pessoas

A letalidade das meningites bacterianas de etiologia determinada, segundo agente etiológico e faixa etária é analisado na tabelas 121 e no gráfico 84 para o período 1960-69 .

A maior letalidade entre os menores de 1 ano foi observada, como era de se esperar, nas meningites por enterobactérias, 80,6%. A meningite por pneumococo ocupou o segundo lugar com 65,9%, vindo, logo em seguida, as meningites por bacilo Gram-negativo.

Quadro 12 Letalidade das Meningites bacterianas de etiologia determinada segundo autor, local, época e agente etiológico.

Autor	Local	Ano	Agente etiológico				Ent.	Ou tro
			S.p	N.m	H.i			
BASTOS e col,(1970)	H.Emílio Ribas	58-72	48	18	36	70	40	
MINER & EDMAN,(1978)	Cairo	71-75	31	5	26	---	47	
GUIRGUIS e col,(1983)	Cairo	77-78	44	21	57	---	---	
CADOZ e col,(1981)	Dakar	70-79	60	14	34	65	44	
JONSSON & ALVIN,(1971)	Estocolmo	56-67	19	6	10	21	13	
FRASER e col,(1973)	Charleston	61-71	36	7	14	---	---	
FRASER e col,(1973)	Olmsted	35-70	56	6	19	---	---	
FRASER e col,(1974)	Bernalillo	64-71	23	29	8	---	---	
FINLAND & BARNES, (1977)	Boston City	35-72	68	17	13	---	---	
GEISELER e col,(1980)	Ohio Mun. Cont.Disease	54-76	18	6	3	---	---	
DAVEY e col,(1982)	East Birmingham	68-77	30	4	8	---	---	
SCHLECH e col,(1985)	E.U.A	78-81	26	10	6	---	---	
Atual Estudo	S.Paulo	60-69	51	23	39	79	48	
Atual Estudo	S.Paulo	70-77	38	9	21	77	39	
* S.p S.pneumoniae, N.m N.meningitidis, H.i H.influenzae, Ent. Enterobactérias								

Considerações finais

A epidemiologia descritiva constitui, em nossa opinião, o alicerce do método epidemiológico. O conhecimento por ela gerado nos permite estabelecer e avaliar as medidas de controle da doença, e formular hipóteses para explicar o comportamento epidemiológico encontrado. Estas hipóteses frequentemente geram a necessidade de novos estudos descritivos e/ou analíticos como os clássicos estudos de coorte e caso-controle.

A nossa experiência mostra que, apesar da precariedade de nossos registros, repousa nos arquivos das instituições de saúde um manancial inexplorado de dados. Os serviços de saúde, por razões diversas, se limitam a estocá-los sem uma análise epidemiológica de seu conteúdo.

A ocorrência de uma epidemia de meningite meningocócica no Município de São Paulo e em outras partes do país revelou que a vigilância epidemiológica existente à época, na maior parte do país, não era capaz de descrever o comportamento epidemiológico de qualquer doença. O critério de confirmação dos casos sob vigilância não era padronizado e não se considerava para o diagnóstico, o momento epidemiológico e os propósitos de seu controle. A comparabilidade dos dados coletados nas diversas regiões do país ou mesmo em diferentes áreas de um Estado estava, portanto totalmente, prejudicada.

A consulta ao prontuário médico de cada

paciente era, assim, um requisito necessário para todos aqueles que desejassem realizar um estudo descritivo. Contudo, os prontuários nem sempre eram encontrados nos arquivos das instituições de saúde. As anotações encontradas omitiam, com frequência, a descrição dos sintomas e sinais relevantes para o caso; os exames laboratoriais muitas vezes não eram solicitados ou não eram realizados; os resultados de exames de laboratório não estavam às vezes anexados aos prontuários; a interpretação dos resultados nem sempre esclarecia o diagnóstico, principalmente quando se colhia o material na época inadequada ou quando não eram respeitados os princípios técnicos.

Estes fatos, entre outros, geraram a necessidade de se estabelecer um novo Sistema de Vigilância Epidemiológica. O novo sistema, implantado em dezembro de 1978, tem como pontos fundamentais a obrigatoriedade de se investigar imediatamente qualquer caso notificado e a adoção de medidas de controle adequadas. As informações foram reunidas em um único documento que contém os dados necessários para confirmar o caso e a descrição das medidas de controle executadas.

O acompanhamento de cada caso pelos responsáveis da Vigilância Epidemiológica permite sanar, em grande parte, os óbices apresentados anteriormente.

O conjunto de informações por nós reunido para as meningites por *H. influenzae*, por *S. pneumoniae* e por Bacilo Gram-negativo, por seu ineditismo, pelo volume de

dados e pelo detalhamento apresentado deverá contribuir para o estudo do comportamento epidemiológico das meningites bacterianas de etiologia determinada.

A maioria dos trabalhos por nós consultados limitam sua casuística a casos de um hospital e frequentemente não traduzem a realidade epidemiológica local. Outros, apesar de utilizarem todos os casos de uma determinada comunidade não os tratam em termos de incidência, dificultando, portanto, a sua comparabilidade. Finalmente, nenhum autor reuniu em um mesmo trabalho as principais variáveis epidemiológicas utilizadas na caracterização epidemiológica de uma doença, ou seja, a distribuição temporal, a distribuição espacial e a distribuição segundo alguns atributos da população afetada.

A divulgação desses dados e dos coletados pelo Sistema de Vigilância para todos os interessados permitirá um aprimoramento da vigilância epidemiológica e, conseqüentemente, um melhor controle da doença.

CONCLUSOES

1. Meningite por *H.influenzae*

1.1 Morbidade

No período 1960-77 foram confirmados 900 casos de meningite por hemófilo. O coeficiente médio por 100000 habitantes foi de 0,89. No período 1960-69 a incidência da doença se manteve constante. No octênio seguinte observou-se uma pequena tendência de queda. Levantou-se a hipótese de uma piora na qualidade do diagnóstico para explicar a tendência encontrada. Esta piora deveu-se, provavelmente, à expansão da rede de hospitais que atendiam casos suspeitos de meningite, os quais contavam com recursos laboratoriais precários. Uma outra hipótese levantada foi a redução da positividade das culturas pelo uso prévio e indiscriminado de antibiótico por parte da população residente no Município de São Paulo.

Os meses de maio a agosto apresentaram um aumento significativo de casos nos períodos 1960 a 1969 e 1970 a 1977. Esta distribuição provavelmente se deve às características de transmissão da infecção.

Os menores de 5 anos foram responsáveis por 91,2% dos casos. O grupo etário de maior risco de adoecer foi o dos menores de um ano, com coeficiente médio de 23,26 por 100000 habitantes.

A relação entre os casos ocorridos no sexo

masculino e no sexo feminino foi 1,1.

O tempo médio de permanência no hospital no período 1960-69 foi de 15 dias e no período 1970-77, 19.

O número médio de leucócitos por mm³ no líquido de entrada foi de 2289 e 5143 para os períodos 1960-69 e 1970-77, respectivamente.

A incidência da doença entre as diferentes zonas, áreas e grupos, não se mostrou significativamente diferente. As zonas central e intermediária possuíam uma incidência próxima 0,51 e 0,63 por 100000 habitantes e a zona periférica 2,1 vezes mais, 1,06. Essas diferenças se reduziram substancialmente quando foram padronizados os coeficientes usando como variável de controle a idade dos casos.

1.2 Gravidade (medida pela letalidade)

A letalidade média no período 1960-77 foi de 31,3% .

A idade mediana dos que sobreviveram foi significativamente maior que a dos que morreram, 12 e 9 meses respectivamente.

A letalidade em menores de um ano foi de 40% e, no grupo etário de 1 a 4 anos de, 17,8%

O tempo mediano de permanência no período 1960-77 foi de 14 dias sendo estatisticamente significativa a diferença observada entre o tempo mediano dos sobreviventes e dos que morreram.

A letalidade foi independente do número de
3
leucócitos por mm no líquido de entrada.

A letalidade não apresentou uma diferença
significante entre as zonas, áreas ou grupos.

2. Meningite por *S.pneumoniae*

2.1 Morbidade

No período 1960-77 pudemos constatar 4
tendências da incidência: 1960 a 1965 os coeficientes de
morbidade se mantiveram constantes; 1966 a 1970 tendência
decrecente; 1971 a 1975 tendência ascendente e a partir de
1975 a incidência retornou à níveis observados na década
1960-69.

O coeficiente médio foi 1,9 por 100000
habitantes nos períodos 1960-69 e 1970-77. O aumento
encontrado no período 1971-75 pode ser devido a uma maior
preocupação com os quadros de meningite, o que possibilitaria
o diagnóstico mais precoce e um aumento da identificação do
germe pela bacterioscopia. No período 1960-77 foram
identificados 1951 casos sendo 78,1% confirmados por
isolamento do agente etiológico no líquido. No octênio 1970-77
observamos uma redução dos casos confirmados pela cultura. A
hipótese levantada para explicar foi a de que os laboratórios
dos hospitais tinham melhores condições para realizar uma
bacterioscopia do que uma cultura e de que aquela não seria

afetada pelo uso de antibiótico previamente à colheita.

A incidência foi significativamente maior nos meses de maio a agosto em ambos os períodos, 1960-69 e 1970-77. A sazonalidade deve estar relacionada com a dinâmica da transmissão do pneumococo.

A faixa etária de maior risco foi a de menores de 1 ano, com um coeficiente médio de 37 e 30 por 100000 habitantes para os períodos 1960-69 e 1970-77, respectivamente. A faixa etária menores de 5 anos contribuiu com 52,4% dos casos.

A relação entre casos do sexo masculino e casos do sexo feminino foi de 1,6.

O tempo mediano de permanência foi de 9 dias para o período 1960-69 e de 13 dias para 1970-77.

O número de médio de leucócitos por mm³ no líquido de entrada foi de 1772 e de 3376 para os períodos 1960-69 e 1970-77.

A distribuição geográfica só diferiu significativamente ao se analisar a distribuição por área de residência em 1970-77. No período 1970-1977 a maior incidência ocorreu na área 6 formada pelos subdistritos ou distritos mais periféricos do Município de São Paulo.

O critério de diagnóstico não variou segundo zona de residência.

2.2 Gravidade (medida pela letalidade).

A letalidade média no período 1960-69 foi de

49,2% e no octênio 1970-77, 37,8%. A redução da letalidade pode ser explicada por um diagnóstico mais precoce e/ou pela melhoria da notificação.

A curva da letalidade por idade teve a forma clássica de uma doença infecciosa ou seja em forma de U. A letalidade em menores de um ano foi de 65,9% e 54,4% em 1960-69 e 1970-77, respectivamente.

A idade mediana para os sobreviventes foi de 96 meses e para os que faleceram 10 meses. A diferença foi estatisticamente significativa.

O tempo mediano de permanência no hospital foi significativamente diferente entre os sobreviventes e os que faleceram.

A letalidade foi inversamente proporcional ao $\frac{1}{3}$ número de leucócitos por mm no líquido de entrada.

A letalidade foi significativamente diferente entre as zonas e entre as áreas no período 1960 a 1969. A letalidade na zona periférica foi de 52,8% contra 36,2 da zona central. A área 5 apresentou a maior letalidade 53,5%.

3. Meningite por Bacilo Gram Negativo.

3.1 Meningite por Salmonella

A morbidade aumentou 3,5 vezes no período

1970-77 em relação à década anterior. O coeficiente de morbilidade passou de 0,06 para 0,21 por 100000 habitantes, nos períodos 1960-69 e 1970-77, respectivamente. O aumento pode refletir , pelo aumento do uso de antibiótico, uma maior probabilidade de se identificar as enterobactérias no líquido cefalorraquidiano. A salmonela predominante foi a *S. typhimurium*

Os menores de um ano contribuíram com 90% dos casos . A incidência média por 100000 habitantes nos menores de 1 ano foi de 2,67 e 18,59 para os períodos 1960-69 e 1970-77, respectivamente.

O tempo médio de permanência no hospital foi de 9 dias e a mediana de 4 dias.

A incidência média por zona de residência não mostrou diferença estatisticamente significativa.

A letalidade média no período foi alta, 86,9%. A letalidade nos menores de 1 ano foi de 89% e na faixa etária acima de 60 anos, 100%. A curva da letalidade por idade teve a forma clássica de U.

3.2 Meningite por enterobactérias exceto salmonela.

No período 1960-69 o coeficiente médio de morbilidade foi de 0,14 por 100000 habitantes e no período

seguinte, ocorreu um aumento de 93%, 0,27 por 100000. O aumento da incidência pode ser devido a maior probabilidade de identificar uma enterobactéria no líquido decorrente do uso indiscriminado de antibiótico.

Os gêneros *Enterobacter* e *Escherichia* foram os mais frequentemente encontrados.

Os casos em menores de um ano representaram 60,2% do total.

O tempo médio de permanência no hospital foi de 13 dias.

As diferenças na incidência, de acordo com as zonas de residência não foram estatisticamente significante.

A letalidade no período foi de 64,9%, apresentando uma tendência declinante.

A faixa etária 60 anos e mais apresentou uma letalidade de 100%, com 10 óbitos. A curva da letalidade por idade teve a forma de U.

3.3 Bacilo gram negativo.

A incidência no período 1970-77 foi 3,2 vezes maior que a do período 1960-69, 0,67 e 0,21 por 100000 habitantes, respectivamente.

Os menores de um ano contribuíram com 46,9% dos casos.

As diferenças de incidências entre zona de

residência não foram estatisticamente significantes.

A letalidade no período foi de 33.9%. A letalidade em menores de um ano foi de 50,7%.

A tendência secular das meningites por Bacilo Gram-negativo e, especialmente a sua composição etária não nos permitem concluir que estes casos sejam em sua maioria provocados pelo *H. influenzae*, por *Salmonella* ou por outras enterobactérias. É provável que este grupo se constitua de uma miscelânea de agentes etiológicos.

4. Meningite bacteriana de etiologia determinada

Análise comparativa.

4.1. Morbidade

No período estudado foram identificados 25455 casos, com coeficiente médio de 25 por 100000 habitantes. O coeficiente de morbidade passaria a ser de 36 por 100000 se se acrescentássemos os casos de meningite de etiologia indeterminada.

A *N. meningitidis* foi responsável por 84% dos casos. O coeficiente médio na primeira década foi de 5.4 por 100000 habitantes, com um ligeiro predomínio do *S. pneumoniae*. No octênio seguinte, o coeficiente médio foi de 42 por 100000 habitantes, sendo a *N. meningitidis*

responsável por 90% dos casos.

No ano de 1974 ocorreram 18069 casos confirmados de meningite de todas as etiologias excetuando as neurotuberculose. Um em cada 379 habitantes foi acometido pela doença. A população do Município de São Paulo, neste ano, era estimada em 6843325 habitantes.

No período 1960-69, a meningite por pneumococo foi a responsável pelo maior número de casos, 34%, entre os menores de um ano e entre os maiores de 15 anos.

A *N.meningitidis* no mesmo período predominou nas faixas etárias de 1 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 a 14 anos.

4.2. Gravidade (medida pela letalidade)

A letalidade para o período 1960-69 foi significativamente maior que a observada no octênio seguinte, 39,3 e 15,0%, respectivamente.

REFERENCIAS

- AHONKHAI, V.I.; LANDESMAN, S.H.; FIKRIG, S.M.; SCHNALZER, E.A.; BROWN, A.K.; CHERUBIN, C.E. & SCHIEFFMAN, G. - Failure of pneumococcal vaccine in children with sickle-cell disease. *The New England Journal of Medicine* 301 (1): 26-27, 1979.
- AMERICAN ACADEMY of PEDIATRICS- *Haemophilus influenzae* infections In Report of the Committee of Infectious Diseases 12a ed, Elk Grove Village, Illinois, American Academy of Pediatrics, 1986. p. 169-174.
- AMERICAN ACADEMY of PEDIATRICS- Pneumococcal infections In Report of the Committee of Infectious Diseases 12a ed, Elk Grove Village, Illinois, American Academy of Pediatrics, 1986. p. 277-283.
- ARNITAGE.P, - Further analysis of qualitative data. In *Statistical Methods in Medical Research*. 2a ed Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1973. p. 362-393.
- BAIRD, D.R.; WHITTLE, H.C. & GREENWOOD, B.M.- Mortality from pneumococcal meningitis. *The Lancet* 2 : 1344-1346. 1976.
- BAKER, C.J. - Nosocomial septicemia and meningitis in neonates. *The American Journal of Medicine* 70: 698-701, 1981.
- BARATA, R.C.B.- Epidemia de doença meningocócica na Cidade de São Paulo 1970-1977. Aspectos epidemiológicos sociais e políticos. São Paulo, 1985. (Tese, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, (mimeografada).

- BASTOS, C.O.; TAUNAY, A.E.; TIRIBA, A.C.; GALVAO, P.A.A.; SESSO, J.; FILIPI, J.; PUPO, A.A. & GODOY, C.V.F. de - Meningites. Considerações gerais sobre 6957 casos internados no Hospital "Emílio Ribas" (São Paulo) durante o decênio 1958-67. Ocorrência, etiologia e letalidade. Revista da Associação Médica Brasileira 16 (1): 27-32, 1970.
- BASTOS, C.O.; TAUNAY, A.E.; PESSOA, G.V.A. & PAULA, A.B. Meningite por germes do gênero Salmonella . Apreciações sobre 215 casos internados no Hospital "Emílio Ribas" (São Paulo, durante o quindênio 1958-1972. Revista da Associação Médica Brasileira 20 (1): 35-40, 1973.
- BERQUO, E.S.; SOUZA, J.M.P. de & GOTLIEB, S.L.D. - Medidas de posição ou de tendência central ou médias. In Bioestatística. São Paulo, EPU, 1981. p.71-85.
- BIER, O.- Bacteriologia e Imunologia, 17a. ed, São Paulo, Ed Melhoramentos, 1976.
- BIELER-NIEDERER, E. - Ménigites purulents du nouveau-né. Etude rétrospective dans un service de pédiatrie, 1967-1978. Helvaetian Paediatric Acta 34: 563-576, 1979.
- BORTOLUSSI, R.; CHANDRASEKHARAN, K.; ARMSTRONG, D. & TOVICHAYATHANRONG, P. - Prognosis for survival in neonatal meningitis: Clinical and pathologic review of 52 cases. Canadian Medical Association Journal 118 : 165-168, 1978.
- BRASIL, MINISTERIO DE PLANEJAMENTO E COORDENAÇÃO GERAL - FUNDAÇÃO IBGE- INSTITUTO BRASILEIRO DE ESTATISTICA DEPARTAMENTO DE CENSOS.- Censo demográfico São Paulo VII recenseamento geral- 1970 v.1 t.XVIII - 3a. parte , 1973

BRASIL, SECRETARIA DE PLANEJAMENTO DA PRESIDENCIA DA REPUBLICA FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA- IBGE DEPARTAMENTO DE CENSOS.- IX recenseamento geral do Brasil-1980 Censo demográfico dados distritais São Paulo v.1 t.3 n.17, 1982.

BRESOLIN, A.U. - Meningites bacterianas agudas In LEVEVRE, A.B & Diament A.J.- Neurologia infantil, Semiologia + Clínica + Tratamento. São Paulo, Ed Sarvier, 1980. p.565-580.

BUSSAB, W.O. & DINI, N.P. - Pesquisa de emprego e desemprego SEADE/DIEESE. Regiões homogêneas da Grande São Paulo. Revista da Fundação SEADE-SP 1 (3): 5-11, 1985.

CADOZ, M.; DENIS, F. & MAR, I.D. - Etude épidémiologique des cas méningites purulentes hospitalisés à Dakar pendant la décennie 1970-1979. Bulletin de L' Organisation on Mondiale de la Santé 59 (4): 574-584, 1981.

CAMEL, F. - Método geométrico modificado. In Estadística Medica y de Salud Publica. Merida, Venezuela, Universidad de Los Andes, 1974. p.293-295.

CARVALHO, E.S - Incidência das meningites bacterianas. Clínica Geral : 23-25, 1978.

CARVALHEIRO, J.R.- Processo migratório e disseminação de doenças In Texto de apoio Ciências Sociais 1 Rio de Janeiro, ABRASCO, 1983. p.29-55

COX, F.; TRINCHER, R.; RISSING, J.P., PATTON, M.; McCRAKEN, G. & GRANOFF, D.M. - Rifampin prophylaxis for contacts of Haemophilus influenzae type b disease. Journal of American

- Medical Association 245 (10):1043-1045, 1981.
- DAJANI, A.S.; ASHAR, B.I. & THIRUMOORTHY, M.C. - Systemic *Haemophilus influenzae* disease: An overview. *The Journal of Pediatrics* 94 (3):355-364, 1979.
- DAVEY, P.G.; CRUIKSHANK, J.K.; McMANUS, I.C.; MAHOOD, B.; SNOW, H.H. & GEDDES, A.M. - Bacterial meningitidis- ten years experience. *Journal Hygiene Cambridge* 88 :383-401, 1982.
- FEIGIN, R.D. & SHEARER. W.S - Opportunistic infection in children. Part I. In the compromised host. *Journal Pediatrics* 87 507-514, 1975.
- FEIGIN, R.D. & DODGE, P.R. - Bacterial meningitidis: Newer concepts of pathophysiology and neurologic sequelae. *Pediatric Clinics of North America* 23 (3): 541-557, 1976.
- FILICE, G.A.; ANDREWS, J.S.; HUDGINS, M.P. & FRASER, D.W. - Spread of *Haemophilus influenzae*: Secondary illness in household contacts of patients with *H. influenzae*. *American Journal Disease Child* 132 : 757-759, 1978.
- FINLAND, H. & BARNES, M.W. - Acute bacterial meningitis at Boston City Hospital during 12 selected years, 1935-1972. *The Journal of Infectious Diseases* 136 (3): 400-415, 1977.
- FLEISS, J. L. - The comparison of proportions from several independent samples. In *Statistical Methods for rates and proportions* 2a ed , New York, John Wiley & Sons, 1981. p. 138-159.
- FRASER, D.W.; DARBY, C.P.; KOECHLER, R.E.; JACOBS, C.F. & FELDMAN, R.A.- Risk factor in bacterial meningitis:

- Charleston County, South Carolina. The Journal of Infectious Disease 127 (3):271-277, 1973.
- FRASER, D.W.; HENKE, C.E. & FELDMAN, R.A. - Changing patterns of bacterial meningitis in Olmsted County, Minnesota, 1935-70. The Journal of Infectious Disease 128 (3):300-307, 1973.
- FRASER, D.W.; GEIL, C.C. & FELDMAN, R.A. - Bacterial meningitis in Bernalillo County, New Mexico: A comparison with three other American populations. American Journal of Epidemiology. 100 (1): 29-34, 1974.
- FREEDMAN L.S. - The use of Kolmogorov-Smirnov type statistic in testing hypotheses about seasonal variation. Journal of Epidemiology and Community Health 33 :223-228, 1979.
- GEISELER, P.J.; NELSON, K.E.; LEVIN, S.; REDDI, K.T. & MOSES, V.K. - Community-acquired purulent meningitis: A review of 1316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. Reviews of Infectious Diseases. 2(5): 725-744, 1980.
- GINSBURG, C.M.; MCCracken, G.; RAE, S. & PARKE, J.C. - Haemophilus influenzae type b disease. Incidence in a day care Center. Journal of American Medical Association 238 (7): 604-607, 1977.
- GLODE, M.P.; DAUM, R.S.,; GOLDMANN, D.A. ; LECLAIR, J. & SMITH, A. - Haemophilus influenzae type b meningitis: a contagious disease of children. British Medical Journal 899-901, 1980.
- GOLDACRE, M.J. - Neonatal meningitis. Postgraduate Medical Journal 53: 603-609, 1977.
- GRANOFF, D.M.; GILSDORF, J.; GESSERT, C. & BASDEN, M. -

- Haemophilus influenzae* type b disease in a day care center: eradication of carrier state by rifampin. *Pediatrics* 63 (3): 397-401, 1979.
- GRANOFF, D.M. & BASDEN, M. - *Haemophilus influenzae* infections in Fresno County, California: A prospective study of the effects of age, race, and contact with a case on incidence of disease. *The journal of Infectious Disease* 141 (1):40-46, 1980.
- GREENE, G.R. - Meningitis due to *Haemophilus influenzae* other than type b: Case report and review. *Pediatrics* 62 (6):1021-1025, 1978.
- GUIRGUIS, N.; HAFEZ, K.; KHOLY, M.A. EL; ROBBINS, J.B. & GOTSCHLICH E.C. - Bacterial meningitis in Egypt: Analysis of CSF isolates from hospital patients in Cairo, 1977-78. *Bulletin of the World Health Organization* 61 (3): 517-524, 1983.
- HAILENESKEL, H. & TAFARI, N. - Bacterial Meningitidis in childhood in an African City.-Factors influencing aetiology and outcome *Acta Paediatrica Scandinavica* 67: 725-730, 1978.
- HODGES, G.R. & PERKINS, R.L. - Acute bacterial meningitis: An analysis of factors influencing prognosis. *The American Journal of the Medical Sciences* 270 (3): 427-440, 1975.
- HODGES, G.R. & PERKINS, R.L. - Hospital-associated bacterial meningitis. *The American Journal of the Medical Sciences* 271 (3): 335-341, 1976.

- ISPAHANI, P. - Bacterial meningitis in Nottingham. *Journal Hygiene Cambridge* 91: 189-201, 1983.
- IVERSSON, L.B. - Aspectos epidemiológicos da meningite meningocócica no Município de São Paulo (Brasil) no período de 1968-1974. *Revista de Saúde Pública* 10:1-16, 1976.
- JONSSON, M. & ALVIN, A. - A 12-year review of acute bacterial meningitis in Stockholm. *Scandinavian Journal Infect Disease* 3:141-150, 1971.
- KING, S.D.; WYINTER H.; HOODIE, K.; CASTLE D.; KUO, J.S.C.; BARNES, L. & WILLIAMS C.L. - Safety and immunogenicity of a new *Haemophilus influenzae* type b vaccine in infants under one year of age. *Lancet* 2 : 705-709, 1981.
- LAURELL, A.C.; BLANCO, J.; MACHETTO, T.; PALOMO, J.; PEREZ, C.; CHAVEZ, M.R. DEL; URBINA, M. & VELAZQUEZ - Enfermedad y desarrollo: análisis sociológico de la morbilidad de dos pueblos Mexicanos. *Revista Mexicana de Ciências Políticas* 84: 131-158, 1977.
- LAURENTI, R.; JORGE, M.H.P.M.; LEBRAO, M.L. & GOTLIEB, S.L.D. - Padronização de coeficientes. In *Estatísticas de Saúde*. São Paulo, EPU, 1985. p.133-142.
- LAXER, R.H. & MARKS, M.I. - Pneumococcal meningitis in children. *American Journal Disease Children* 131 :850-853.
- LEVIN, S.; NELSON, K.E.; SPIES, H.W. & LEPPER, M.H. - Pneumococcal meningitis: the problem of the unseen cerebrospinal fluid leak. *The American Journal Sciences* 264 (4):319-327, 1972.
- HANGI, R.J.; QUINTILIANI, R. & ANDRIOLE, V.T. - Gram-negative

- bacillary meningitis. *The American Journal of Medicine* 59: 829-836, 1975.
- MARSIGLIA, R.G.; BARATA, R.C.B. & SPINELLI S.P. - Determinação social do processo epidêmico In *Textos de Apoio Epidemiologia 1*. Rio de Janeiro, ABRASCO, 1985. p.127-147.
- MCCRACKEN, G. A. - Management of bacterial meningitis current status and future prospects. *The American Journal of Medicine* 215: 215-223, 1984.
- MCGOWAN, J.E.JR.; KLEIN, J.O.; BRATTON, L.; BARNES, M.W. & FINLAND, M. - Meningitis and bacterimia due to *Haemophilus influenzae* : Occurrence and mortality at Boston City Hospital in 12 selected years, 1935-1972. *The Journal of infectious Disease* 130 (2): 119-124, 1974.
- MEADE, R.H. III- Bacterial meningitis in the neonatal infant. *Medical Clinics of North America* 69 (2): 257-267, 1985.
- MELLES, C.E.A. - Influência da antibioticoterapia prévia no diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas em São Paulo . São Paulo, 1982. (Tese, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, (mimeografada).
- MINER, W.F. & EDHAN, D.C. - Acute bacterial meningitis in Cairo, Arab Republic of Egypt. 1 january 1971 through 31 december 1975. *American Journal Tropical Medical Hygiene* 27 (5): 986-994, 1978.
- NORAES, J.C.; GUEDES, J.S. & BARATA, R.C.B. - Métodos de estudo do processo epidêmico. In ABRASCO ed *Textos de apoio Epidemiologia 1*. Rio de Janeiro, Abrasco, 1985. p.87-

MORAIS, J. S.; MUNFORD, R. S.; RISI, J. B.; ANTEZANA, E. & FELDMAN, R. A. - Epidemic disease due Serogroup C *Neisseria meningitidis* in São Paulo, Brazil. *Journal of Infectious Disease* 130: 217-24, 1974.

NELSON, J.D. - How preventable is bacterial meningitis. *The New England Journal of Medicine* 307 (20):1265-1267, 1982.

NERY-GUIMARAES, R.; BITTENCOURT, L.C.M. & PASTOR, M.V.A.- Meningites virais e bacterianas no Município do Rio de Janeiro (Brasil). Algumas considerações sobre o sistema de informações em saúde e sobre a distribuição da doença no espaço urbano. *Revista de Saúde Pública São Paulo* 15: 379-394, 1981.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. - Classificação Internacional de doenças, 8a revisão, Washington, 1969.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE - Meningite por *Haemophilus influenzae* In Controle das Doenças infecciosas no Homem, 13 ed, Washington, DC. Organização Panamericana de Saúde, 1983. p.246-347.

OVERALL, J.C. - Neonatal bacterial meningitis. Analysis of predisposing factors and outcome compared with matched control subjects. *The Journal of Pediatrics* 76: (4): 499-511, 1970.

PARKE, J.C.; SCHNEERSON, R. & ROBBINS, J.B. - The attack, age, incidence racial distribution, and case fatality rate of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Mecklenburg County, North Carolina. *The Journal of Pediatrics* 81 (4):

765-769, 1972.

PELTOLA, H.; VIRTANEN, M. & HAKELA, P.H. - Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine on the incidence of epiglottitis and meningitis. *Pathologie biologique* 31 (2): 141-143, 1982.

PETER, G. & SMITH, D.H. - *Haemophilus influenzae* meningitis at the Children's Hospital Medical Center in Boston, 1958 to 1973. *Pediatrics* 55 (4): 523-526, 1975.

PETERSDORF, R.G.-Otras meningitis bacterianas. In CECIL-LOEB, 12 ed.- *Tratado de Medicina Interna*. Mexico, Editorial Interamericana, S.A., 1968. p.198-203.

PONKA, A. & PETTERSON, T.- The incidence aetiology of central nervous system infections in Helsinki in 1980 *Acta neurological Scandinavia* 66 :529-535, 1982.

RADETSKY, M.S.; ISTRE, G.R.; JOHANSEN, T.L.; PARNELEE, S.W.; LAVERS, B.A.; WIESENTHAL, A.M. & GLODE, M.P. - Multiply resistant pneumococcus causing meningitis: Its epidemiology within a day care-center. *The Lancet* 2 : 723-773, 1981.

RILEY, H.D. - Neonatal meningitis. *The Journal of Infectious Diseases* 125 (4): 420-425, 1972.

ROBBINS, J.B.; SCHNEERSON, R.; ARGAMAN, H. & HANZEL, Z.T. - *Haemophilus influenzae* type b. *Annals of Internal Medicine* 78: 259-269, 1973.

SÃO PAULO FUNDAÇÃO SEADE. - Subdivisão do Município de São Paulo em áreas homogêneas, São Paulo, 1977.

SCHAAD, V. B. - Chemoprophylaxis for the prevention of bacterial meningitis. *Infection* 12 Medizin Verlag GmbH S65-

71, 1984.

SCHELD, W.M. - Bacterial meningitis in the patient at risk : intrinsic risk factors and host defense mechanisms. The American Journal of Medicine: 193-207, 1984.

SCHLECH, W.F.; WARD, J.I.; BAND, J.D.; HIGHTOWER, A.; FRASER, D.W. & BROOME, C.V. - Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National bacterial meningitis surveillance study. Journal of American Medical Association 253 (12): 1749-1754, 1985.

SIEGEL, S.- O caso de duas amostras independentes In Estatísticas não paramétrica (para ciências do comportamento). São Paulo, McGraw-Hill do Brasil Ltda, 1979. p.106-18

SKOCH, M.G. & WALLING, A.D. - Meningitis: Describing the community health problem. American Journal of Public Health 75 (5):550-552, 1985.

SMITH, E.W.P. & HAYNES, R.E. - Changing incidence of Hemophilus influenzae meningitis. Pediatrics 50 (5): 723-727, 1972.

SMITH, D.H. ; PETER, G.; INGRAM, D.L.; HARDING, A.L. & ANDERSON, P. - Responses of children immunized with the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b. Pediatrics 52 (5):637-644, 1973.

SMITH, A.L. - Is Haemophilus influenzae meningitis contagious?. The New England Journal of Medicine 301 (3):155-156, 1979.

TAKEDA, A. K. ; UMEKITA, L.F.; BOSCARDIN, N.B.; MELLES,

- C.E.A. & TAUNAY, A. E. - Imunoelctroforese cruzada no diagnóstico da meningite por *Haemophilus influenzae*, tipo b. *Revista do Instituto Adolfo Lutz* 39 (2): 165-169, 1979.
- TARR, P.I. & PETER, G. - Demographic factors in the epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis in young children. *The Journal of Pediatrics* 92 (6): 884-888, 1978.
- TEJANI, A.; DOBIAS, B.; NANGIA, B.S. & VELKURU, H. - Intrafamilial spread of *Haemophilus*. *American Journal Disease Child* 131 :778-781, 1977.
- UNDERMAN, A.E. & LEEDON, J.M.-Bacterial meningitis. *DM* 24 (5):1-63, 1978.
- WARD, J.L.; FRASER, D.W.; BARAFF, L.J. & PLIKAYTIS, B.D. - *Haemophilus influenzae* meningitis, A national study of secondary spread in household contacts. *The New England Journal of Medicine* 122-125, 1979.
- WARD, J.I.; MARGOLIS, H.S.; LUM, M.K.; FRASER, D.W. & BENDER, T.R. - *Haemophilus influenzae* disease in Alaskan Eskimos: characteristics of a population with unusual incidence of invasive disease. *The Lancet* 1: 1281-1285, 1981.
- WILSON, G.S. & MILES, A. - *Principles of Bacteriology , Virology and Immunity*. 6a. ed, London, Edward Arnold, 1975.
- WILSON, H.D. - Prophylaxis in bacterial meningitis. *Archives of Disease in Childhood* 56 :817-819, 1981.

ANEXO

ANEXO 1

Média das porcentagens da população economicamente ativa (PEA) dos grupos homogêneos dos subdistritos do distrito de São Paulo segundo condição de atividade e setor de atividade econômica dos ocupados. Município de São Paulo, 1980.

Condição de atividade e setor de atividade	TOTAL	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5
OCUPADOS:						
Indústria de transformação	28,9	42,1	35,3	27,0	17,3	16,3
Atividades sociais	9,2	5,2	6,4	8,7	15,0	7,9
Serviços	24,4	19,1	19,7	24,0	32,6	26,9
Outras atividades	7,7	4,6	6,7	8,1	9,4	13,6
Administração Pública	3,9	2,2	3,6	4,0	4,7	6,8
Transporte e comunicações	4,8	5,3	6,5	4,8	2,7	3,8
Comércio	13,0	11,5	13,8	15,1	10,6	18,7
Agropecuária	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,1
Outras atividades industriais	1,1	1,0	1,0	1,1	1,3	1,0
Construção	5,1	7,0	4,9	5,4	4,6	3,2
Desempregados	1,7	1,9	1,9	1,7	1,5	1,7
Número de subdistritos	48	14	17	8	7	2

Fonte: BUSSAB & DINI (1985)