Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Avaliação do impacto do programa de vacinação
contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) no
Estado de São Paulo e município de São Paulo, após
dez anos de introdução da vacina.**

Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo
2013

**Avaliação do impacto do programa de vacinação
contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) no
Estado de São Paulo e município de São Paulo, após
dez anos de introdução da vacina.**

Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman

São Paulo

2013

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

Aos meus pais Walfredo (*in memoriam*) e Mariana
e ao Joaquim e à Natalia

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai (*in memoriam*) que me forneceu o alicerce necessário para a construção de uma vida calcada em grandes desafios.

À minha mãe Mariana pelo carinho e dedicação que sempre me confortaram.

Ao Joaquim e à Natalia, marido e filha, agradeço a compreensão, o apoio e o amor incontestes.

Ao Prof. Dr. Eliseu Alves Waldman, orientador e amigo, agradeço a confiança, os ensinamentos valedouros e a disponibilidade que me permitiram a conclusão desta etapa.

Aos colegas e amigos do Centro de Vigilância Epidemiológica da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em especial aos colegas da Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, pelo apoio, incentivo e colaboração sempre presentes.

Aos colegas e amigos do Instituto Adolfo Lutz, em especial aos dos Centros de Bacteriologia e Imunologia, pela confiança, apoio e colaboração.

Aos professores, funcionários e colegas de pós-graduação da FSP-USP, pela dedicação, disponibilidade e atenção dispensadas, e a todos os colegas e amigos que colaboraram direta ou indiretamente para a conclusão desta.

CARVALHANAS TRMP. Avaliação do impacto do programa de vacinação contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) no estado de São Paulo e município de São Paulo, após dez anos de introdução da vacina. [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2013.

RESUMO

Objetivos: Avaliar o impacto global, direto, indireto e a tendência da duração de proteção da vacinação contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), no estado de São Paulo (ESP) e no município de São Paulo (MSP), na população de 0 - 59 meses, comparando os períodos pré-vacinal (1996 - 1998) e pós-vacinal (2001 - 2009). **Métodos:** estudo com componente descritivo e de cunho analítico, retrospectivo. A população de estudo incluiu os menores de cinco anos residentes no ESP e no MSP. Adotou-se como definição de caso confirmado o menor de cinco anos identificado como positivo para o Hib em cultura e/ou contraímuno eletroforese e/ou látex e/ou RT-PCR, em amostra de LCR e sangue, e/ou vínculo epidemiológico. Os dados foram obtidos a partir do SINAN, SIGH-Web – Instituto Adolfo Lutz e Fundação IBGE. As variáveis de estudo incluíram as demográficas, clínicas e relativas ao agente, apresentadas em séries temporais e períodos estabelecidos para parametrização e comparabilidade. O parâmetro das avaliações de impacto foi a magnitude da variação da incidência de meningite causada pelo Hib. Para cada estimativa de impacto construiu-se um Intervalo de Confiança (IC) de 95% a partir do cálculo de Risco Relativo (RR). As estimativas do risco relativo (RR) e os respectivos intervalos de 95% de confiança foram analisados utilizando-se o software R. **Resultados:** nos períodos considerados, foram descritos 1.561 casos confirmados de meningites por Hib no ESP, sendo 27,16% (424/1.561) no MSP, e 80,78% (1.261/1.561) dos casos foram registrados em menores de cinco anos. A maioria dos casos foi confirmada por cultura, com percentual médio de 65% no ESP e 66% no MSP. As taxas médias de incidência de meningites por Hib mais significativas no período pré-vacinal verificaram-se nos menores de um ano ($30,56/10^5$ - ESP; $32,06/10^5$ - MSP), considerada a faixa etária de maior risco de adoecimento. Após a introdução da vacina contra o Hib em 1999 (menores de dois anos), as taxas de incidência de meningites por Hib declinaram de forma sustentável nos períodos subsequentes analisados. A incidência de meningite por Hib durante o período pós-

vacinal variou de $4,02/10^5$ - $1,68/10^5$ nos menores de um ano, no ESP e MSP respectivamente e, de forma similar, de $1,43/10^5$ – $1,01/10^5$ nos menores de cinco anos. Nos menores de 7 - 23 meses (impacto direto), o percentual de redução foi de 95,11% [66,43 - 99,29] no ESP e 95,91% [70,63 - 99,43] no MSP. O impacto global observado nos menores de cinco anos foi 88,19% [26,58 - 98,10] no ESP e 91,06% [33,99 - 98,79] no MSP. Os dados de vigilância mostram que os casos de meningites por Hib continuam ocorrendo, porém em níveis baixos, ao longo de 10 anos após a introdução do esquema de três doses primárias da vacina conjugada específica.

Conclusão: a partir deste racional pode-se inferir a utilidade prática e econômica a favor desta modalidade programática adotada no território paulista, com a evidência de redução relativa de meningites por Hib.

Descritores: *Haemophilus influenzae* sorotipo b, Epidemiologia, Vigilância, Controle, Vacinas conjugadas.

CARVALHANAS TRMP. Evaluation of the impact of the anti *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine program in the state of São Paulo and the city of São Paulo, ten years after vaccine introduction. [Master's dissertation]. São Paulo: School of Public Health, USP, 2013.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate global impact, direct and indirect, as well as the tendency of the duration of vaccine protection against *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in the state of São Paulo (ESP) and in the city of São Paulo (MSP), amongst the population between 0-59 months of age during the periods pre-vaccine (1996-1998) and post vaccine (2001-2009). **Methods:** a retrospective study with a descriptive component and with analytic venue. Studied population included children under five years old, dwelling in ESP and MSP. Criteria adopted as definition of confirmed case was child under five years of age identified as positive for Hib in culture and/or counterimmunoelectrophoresis and/or latex and/or RT/PCR, in LCR sample and blood. and/or epidemiologic link. Data were obtained from the SINAN, SIGH-Web – Instituto Adolfo Lutz and IBGE Foundation. Variables under study included socio-demographic and clinical ones, and those related to the agent; they were presented in temporal series and periods established in order to allow parametric and comparison. Impact evaluation was established upon the variation of incidence magnitude of meningitis caused by Hib. For each impact estimate a Confidence Interval (IC) of 95% from the calculus of Relative Risk (RR). Estimates of relative risk (RR) and the respective intervals of 95% confidence were analyzed employing the R software. **Results:** During the analyzed periods 1561 confirmed cases of meningitis caused by Hib were described in the state of São Paulo, 27.16% of which (424/1561) in MSP; 80.78% (1261/1561) of the registered cases occurred in children under five years of age. The majority of the cases were confirmed by culture, with an average percentage of 65% in ESP and 66% in MSP. More significant average rates of meningitis per Hib during the pre-vaccine period were registered in children under one year of age ($30.56/10^5$ - ESP; $32.06/10^5$ - MSP), considered the bracket under higher risk of disease. After the introduction of the vaccine against Hib, in 1999 (for children under two years of age), the rates of meningitis incidence per Hib decreased in sustainable fashion for the subsequent periods analyzed. The incidence of

meningitis per Hib during the post vaccine period varied from $4.02/10^5$ - $1.68/10^5$ for children under one year old, in ESP and MSP, respectively and, in similar way, from $1.43/10^5$ – $1.01/10^5$ for those under five years old. For children between 7-23 months old (direct impact), the percentage of reduction was of 95.11% [66.43 - 99.29] in ESP and 95.91% [70.63 - 99.43] in MSP, whereas the global impact observed in children under five years old was 88.19% [26.58 - 98.10] in ESP and 91.06% [33.99 – 98.79] in MSP. Surveillance data show that cases of meningitis by Hib continue to occur but in low levels along 10 years after the introduction of the three doses primary scheme of administration of the specific conjugated vaccine. **Conclusion:** from this rationale, it is possible to infer the practical and economic utility favoring this programmatic modality adopted in São Paulo, with the evidence of the relative reduction of meningitis caused by Hib.

Descriptors: *Haemophilus influenzae* serotype b, Epidemiology, Surveillance, Control, Conjugate vaccines.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	21
1.1 ASPECTOS RELATIVOS AO AGENTE	22
1.2 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	24
1.3 ASPECTOS LABORATORIAIS	25
1.4 VIGILÂNCIA E CONTROLE DAS MENINGITES	27
1.5 VACINAS CONTRA O Hib	28
2. JUSTIFICATIVA	33
3. OBJETIVOS	35
3.1 OBJETIVO GERAL.....	35
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
4. MÉTODOS	36
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	36
4.2 ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO	37
4.3 DEFINIÇÃO DE CASO	39
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	39
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	40
4.6 FONTES DE DADOS	40
4.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	41
4.8 CRIAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS.....	41
4.9 ANÁLISE DOS DADOS	42
4.9.1 AVALIAÇÃO DO IMPACTO GLOBAL DA VACINAÇÃO CONTRA O Hib	42
4.9.2 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DIRETO DA VACINAÇÃO CONTRA O Hib	42
4.9.3 AVALIAÇÃO DO IMPACTO INDIRETO DA VACINAÇÃO CONTRA Hib.	43
4.9.4 AVALIAÇÃO DA TENDÊNCIA DE PROTEÇÃO DA VACINAÇÃO.....	43
4.10 ASPECTOS ÉTICOS	44
5. RESULTADOS	45
5.1 TAXAS DE INCIDÊNCIA	46
5.2 TAXAS DE MORTALIDADE	49
5.3 DISTRIBUIÇÃO POR SEXO.....	51
5.4 SITUAÇÃO VACINAL.....	54
5.5 SOROTIPOS E BIOTIPOS.....	57
5.6 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS	59
5.7 IMPACTO DO PROGRAMA DE VACINAÇÃO	64
5.7.1 ESTADO DE SÃO PAULO.....	64
5.7.2 MUNICÍPIO DE SÃO PAULO	71
5.8 SÉRIES TEMPORAIS	77
6. DISCUSSÃO.....	82
7. CONCLUSÕES	91
8. REFERÊNCIAS	93
APÊNDICES.....	104
ANEXOS	117

APÊNDICES

104

Apêndice 1. Vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b: meta, número de doses aplicadas, cobertura vacinal (em menores de um ano) e homogeneidade segundo ano. Estado de São Paulo, 2000 a 2009. 105

Apêndice 2. Vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b: meta, número de doses aplicadas, cobertura vacinal (em menores de um ano), segundo ano. Município de São Paulo, 2000 a 2009. 105

Apêndice 3. Meningites por *Haemophilus influenzae* b: casos, coeficientes de incidência (por 100.000 hab.) e porcentagens segundo faixa etária, Estado de São Paulo, 1996 a 2009. 106

Apêndice 4. Meningites por *Haemophilus influenzae* b: casos, coeficientes de incidência (por 100.000 hab.) e porcentagens segundo faixa etária, Município de São Paulo, 1996 a 2009. 107

Apêndice 5. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e sorotipos, em menores de cinco anos, Estado de São Paulo, 1996 - 1999. 108

Apêndice 6. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e biotipos, em menores de cinco anos, Estado de São Paulo, 1996 - 1999. 108

Apêndice 7. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e sorotipos, em menores de cinco anos, Município de São Paulo, 1996 - 1999. 108

Apêndice 8. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e biotipos, em menores de cinco anos, Município de São Paulo, 1996 - 1999. 108

Apêndice 9. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e sorotipos, em menores de cinco anos, Estado de São Paulo. 2000 - 2009. 109

Apêndice 10. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e biotipos, em menores de cinco anos, Estado de São Paulo. 2000 - 2009. 109

Apêndice 11. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e sorotipos, em menores de cinco anos, Município de São Paulo. 2000 - 2009. 109

Apêndice 12. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e biotipos, em menores de cinco anos, Município de São Paulo. 2000 - 2009. 110

Apêndice 13. Análise – R- MENHib- versão 3.02: 111

ANEXOS	117
Anexo 1 - Ficha de investigação - Meningite SINAN (1996 - 1999)	118
Anexo 2.- Ficha de Investigação - Meningite SINAN W (2000 - 2006).	120
Anexo 3 - Ficha de Investigação - Meningite SINAN Net (2007 - 2009).	122
Anexo 4 - Parecer Consubstanciado do CEP/FSP/USP	124
Anexo 5 -. Declaração de Anuência e Compromisso	126
Anexo 6 – Termo de Autorização	127
Anexo 7 - Currículo Lattes.	128

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Países que introduziram a vacina contra o *Haemophilus influenzae b* em 1997 e 2012 no programa de imunização. 29
- Figura 2. Taxas de incidência de meningite (100.000 hab-ano) por Hib e cobertura vacinal em menores de um ano. Brasil, 1999 – 2009. 31
- Figura 3. Mapa das Redes Regionais de Atenção à Saúde – RRAS, segundo os GVE e Regiões de Saúde. Estado de São Paulo, 2012. 37
- Figura 4. Mapas das Coordenadorias Regionais de Saúde. Município de São Paulo, 2012. 38
- Figura 5. Taxas de incidência mensais de meningites por *Haemophilus influenzae b* por 100.000 habitantes-ano. Estado de São Paulo, 1996 a 2009. 47
- Figura 6. Taxas de incidência mensais de meningites por *Haemophilus influenzae b* por 100.000 habitantes-ano. Município de São Paulo, 1996 a 2009. 47
- Figura 7. Taxas médias de incidência (100.000 hab-ano) de meningites por *Haemophilus influenzae b*, por faixa etária e períodos, ESP, 1996 a 2009. 48
- Figura 8. Taxas médias de incidência (100.000 hab-ano) de meningites por *Haemophilus influenzae b*, por faixa etária e períodos, MSP, 1996 a 2009. 49
- Figura 9. Taxas médias de mortalidade (100.000 hab.) de meningites por *Haemophilus influenzae b* segundo faixa etária, ESP, 1996 a 2009. 50
- Figura 10. Taxas médias de mortalidade (100.000 hab.) de meningites por *Haemophilus influenzae b* segundo faixa etária, MSP, 1996 a 2009. 51

Figura 11. Distribuição percentual média de casos de meningites por *Haemophilus influenzae* b segundo sexo, ESP, 1996 a 2009. 52

Figura 12. Distribuição percentual média de casos de meningites por *Haemophilus influenzae* b segundo sexo, MSP, 1996 a 2009. 52

Figura 13. Taxas médias de mortalidade (100.000 hab.) de meningites por *Haemophilus influenzae* b segundo sexo, ESP, 1996 a 2009. 53

Figura 14. Taxas médias de mortalidade (100.000 hab.) de meningites por *Haemophilus influenzae* b, segundo sexo, MSP, 1996 a 2009. 54

Figura 15. Meningites por Hi, sorotipos e biotipos, menores de cinco anos, ESP, 1996 - 2009. 58

Figura 16. Meningites por Hi - sorotipos e biotipos, menores de cinco anos, MSP, 1996 - 2009. 58

Figura 17. Mapas dos Coeficientes de Incidência (CI) médios por 100.000 hab-ano de meningites por Hib, segundo os GVE de residência e períodos. A (1996 -1998); B(2001-2003); C(2004- 2006); D(2007- 2009), ESP. 60

Figura 18. Mapas dos Coeficientes de Mortalidade (CM) médios por 100.000 habitantes de meningites por Hib, segundo os GVE de residência e períodos. A (1996 -1998); B(2001-2003); C(2004-2006); D(2007-2009), ESP. 61

Figura 19. Mapas dos Coeficientes de Incidência (CI) médios por 100.000 hab-ano de meningites por Hib em menores de 5 anos, segundo os GVE de residência e períodos. A (1996 -1998); B(2001-2003); C(2004- 2006); D(2007- 2009), ESP. 62

Figura 20. Mapas dos Coeficientes de Mortalidade (CM) médios por 100.000 hab. de meningites por Hib, em menores de 5 anos, segundo os GVE de residência e períodos. A (1996 -1998), B (2001-2003);C(2004-2006);D(2007-2009), ESP. 63

Figura 21. Taxa de incidência (por 100.000 habitantes-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 0 - 4 meses, Estado de São Paulo, 1996 a 2009. 65

Figura 22. Taxa de incidência (por 100.000 habitantes-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 5 - 6 meses – Estado de São Paulo, 1996 a 2009. 66

Figura 23. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 7 - 23 meses – Estado de São Paulo – 1996 a 2009. 67

Figura 24. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 24 – 59 meses – Estado de São Paulo – 1996 a 2009. 69

Figura 25. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária dos menores de cinco anos – Estado de São Paulo – 1996 a 2009. 70

Figura 26. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 0 a 4 meses – Município de São Paulo – 1996 a 2009. 72

Figura 27. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por Hib na faixa etária de 5 a 6 meses – Município de São Paulo – 1996 a 2009. 73

Figura 28. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 7 a 23 meses – Município de São Paulo – 1996 a 2009. 74

Figura 29. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 24 – 59 meses – Município de São Paulo – 1996 a 2009. 76

Figura 30. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de menores de cinco anos – Município de São Paulo – 1996 a 2009. 77

Figura 31. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b por faixa etária – Estado de São Paulo – 1996 a 2009. 78

Figura 32. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b por faixa etária – Município de São Paulo – 1996 a 2009. 79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Casos confirmados de meningite por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, segundo critérios de confirmação e períodos. ESP. 1996 – 2009.	45
Tabela 2. Casos confirmados de meningite por <i>Haemophilus influenzae</i> b segundo critérios de confirmação e períodos. MSP. 1996 – 2009.	46
Tabela 3. Distribuição percentual dos casos confirmados de meningites por <i>Haemophilus influenzae</i> b segundo situação vacinal, ESP, 2001 - 2009.	55
Tabela 4. Distribuição percentual dos casos confirmados de meningites por <i>Haemophilus Influenzae</i> b segundo situação vacinal. MSP, 2001 - 2009.	55
Tabela 5. Meningites por <i>Haemophilus influenzae</i> b: situação vacinal segundo faixa etária e períodos. ESP, 2001 – 2009.	56
Tabela 6. Meningites por <i>Haemophilus influenzae</i> b: situação vacinal segundo faixa etária e períodos. MSP, 2001 – 2009.	56
Tabela 7. Medidas de impacto da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b na faixa etária de 0 - 4 meses – ESP.	64
Tabela 8. Medidas de impacto da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b na faixa etária de 5 a 6 meses – ESP.	65
Tabela 9. Medidas de impacto da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b na faixa etária de 7 - 23 meses – ESP.	67
Tabela 10. Medidas de impacto da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b na faixa etária de 24 – 59 meses – ESP.	68

Tabela 11. Medidas de impacto da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b na faixa etária dos menores de 5 anos – ESP.	69
Tabela 12. Medidas de impacto da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b na faixa etária de 0 a 4 meses – MSP.	71
Tabela 13. Medidas de impacto da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b na faixa etária de 5 a 6 meses – MSP.	72
Tabela 14. Medidas de impacto da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b na faixa etária de 7 a 23 meses – MSP.	74
Tabela 15. Medidas de impacto da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b na faixa etária de 24 a 59 meses – MSP.	75
Tabela 16. Medidas de impacto da vacina contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b na faixa etária dos menores de 5 anos – MSP.	76
Tabela 17. Comparação entre taxas de incidência (100.000 hab-ano) específica por idade de meningites por Hib, percentual de redução e Risco Relativo(RR) durante os períodos pré (baseline) e pós-vacinal (estudo), Estado de São Paulo e Município de São Paulo.	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

API	Avaliação do Programa de Imunizações.
CCD	Coordenadoria de Controle de Doenças
CIE	Contraímunoeletroforese
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
EUA	Estados Unidos da América
F. Seade	Fundação Seade
Hi	<i>Haemophilus influenzae</i>
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> sorotipo b
HiNT	<i>Haemophilus influenzae</i> não tipável
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IC	Intervalo de Confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MS	Ministério da Saúde
NIVE	Núcleo de Informação em Vigilância Epidemiológica
NT	Não tipável
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAI	Programa Ampliado de Imunização
PNI	Programa Nacional de Imunização
RR	Risco Relativo
RT- PCR	Reação de transcriptase reversa/ reação em cadeia de polimerase
SES	Secretaria de Estado da Saúde
SIGHWeb	Sistema de Informação e Gestão Hospitalar - Web
SVE	Sistema de Vigilância Epidemiológica
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SP	São Paulo
WHO	World Health Organization

1. INTRODUÇÃO

A meningite constitui um importante problema em saúde pública, acometendo principalmente crianças e adolescentes (KMETZSCH *et al.*, 2003).

As meningites podem ser causadas por diversos agentes infecciosos, como bactérias, vírus e fungos e agentes não infecciosos. As meningites de origem infecciosa, principalmente as causadas por bactérias e vírus, são as mais importantes do ponto de vista de saúde pública, pela magnitude de sua ocorrência e potencial de desenvolver surtos. Os principais agentes bacterianos causadores de meningite são: *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Haemophilus influenzae* (Hi), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo, Sp) (BRASIL, 2009).

Haemophilus influenzae (Hi) é um patógeno estritamente humano que causa doença invasiva grave como meningite, pneumonia, septicemia, entre outras, acometendo principalmente crianças entre os três meses e os cinco anos de idade (BENNETT *et al.*, 2002; SCHUCHAT *et al.*, 1997; SHAPIRO e WARD, 1991; LEVINE *et al.*, 1997).

Meningite é o quadro clínico potencialmente mais grave, resultando em óbito em aproximadamente 20-25% dos casos ou em sequelas neurológicas entre 15-20% dos casos, sendo que as pneumonias adquiridas na comunidade por Sp e Hi são doenças com alta morbidade e letalidade (NASCIMENTO E MORENO, 2004; WANGGONER *et al.*, 1995; WILLIAMS *et al.*, 2002).

Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que o número de mortes em crianças por doenças imunopreveníveis seja em torno de 1,5 milhão; em particular, 199.000 óbitos são referentes ao Hib. Dentre todos os óbitos ocorridos em 2008 (8,8 milhões) em crianças menores de cinco anos, aproximadamente 17% poderiam ter sido evitados por vacinas (WHO, 2012).

A vacina conjugada contra o Hib tem se mostrado imunogênica e altamente efetiva em prevenir a doença invasiva por Hib após a série primária de três doses. Entretanto, o ressurgimento de doença invasiva por Hib vários anos após a introdução da série de três doses no programa de vacinação do Reino Unido levantou preocupações sobre a necessidade de uma dose de reforço para manter a imunidade a longo prazo (GARCIA *et al.*, 2012).

A incorporação da vacina conjugada contra o Hi do sorotipo b (Hib) ao Programa Ampliado de Imunizações (PAI) dos países latino-americanos reforça uma necessidade adicional, que consiste em revisar e avaliar sistematicamente o impacto alcançado nos países que adotaram um esquema de vacinação baseado exclusivamente em uma série de três doses da vacina administrada durante o primeiro semestre de vida, e aqueles que implementaram uma dose de reforço no segundo ano de vida da criança (HEATH e McVERNOM, 2002; OPAS, 2000).

Existem múltiplas e conhecidas razões que apontam para a necessidade de monitorar a efetividade dos programas de imunização, tanto em nível local, como regional e global, com vistas à adequação e à reformulação das políticas de vacinação e uso eficiente dos recursos (OPAS, 2000; LAGOS *et al.*, 1996).

Os programas de vacinação em vários países industrializados administram uma dose *booster* (reforço) da vacina contra o Hib entre 12 e 18 meses de idade. No entanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS), de forma documental, posicionou-se a favor da requisição de dados adicionais com vistas à determinar a necessidade de doses de reforço em países em desenvolvimento. Neste sentido, a OMS requereu uma análise de tendências da doença invasiva por Hib em países da Região das Américas que tenham incluído a vacinação contra o Hib em seus programas de vacinação de rotina com ou sem dose de reforço (WHO, 2006).

Em 2010, a OMS lançou o projeto de Otimização de Esquemas de Imunização para avaliar se, e como, a efetividade das vacinas, incluindo o Hib, está relacionada com o esquema de vacinação (JACKSON *et al*, 2013).

1.1 ASPECTOS RELATIVOS AO AGENTE

As doenças causadas pelas bactérias do gênero *Haemophilus*, que pertencem à família *Pasteurellaceae* e são microrganismos pleomórficos, compõem uma série de infecções que podem atingir o Sistema Nervoso Central (SNC) e o trato respiratório superior e inferior. Existem 19 espécies, sendo dez parasitas obrigatórios do homem e nove encontradas em outros animais. As espécies isoladas de humanos fazem parte da microbiota dos tratos respiratório, geniturinário e da cavidade oral de indivíduos saudáveis (ALMEIDA e MARZOCHI, 2009; MENDELMAN, 1987).

De modo geral, essas bactérias acometem frequentemente crianças e, em grande parte, encontram-se associadas ao *Haemophilus influenzae* sorotipo b - Hib (ALMEIDA e MARZOCHI, 2009).

Em 1883, Robert Koch foi quem primeiro descreveu um microrganismo semelhante ao *Haemophilus*, identificado em exsudato conjuntival. Em 1889, o cientista Richard Pfeiffer foi o primeiro a identificar o patógeno, designando-o *Influenza bacillus*. Na época, pensou-se equivocadamente que se tratava do agente da pandemia de influenza que dizimou uma parcela significativa da população europeia no início do século XX. Em 1920, Winslow e colaboradores sugeriram a denominação de *Haemophilus* para este grupo de microrganismos por terem apresentado crescimento significativo quando cultivado em meio sintético contendo sangue ou hemácias lisadas. Coube ao Comitê de Nomenclatura da Associação Americana de Bacteriologistas a denominação de *Haemophilus influenzae* (ALMEIDA e MARZOCHI, 2009).

O *Haemophilus influenzae* é uma bactéria Gram-negativa que pode ser encapsulada (tipável) ou não encapsulada (não tipável, HiNT), assim categorizada em 1931 por Margareth Pittman. As cápsulas polissacarídicas são seus principais fatores de virulência, antigenicamente distintos e que diferem em sua composição química e antigênica. O Hi necessita de dois fatores essenciais para o crescimento: o fator X, necessário para o crescimento aeróbico, termoestável e o fator V, uma coenzima, fator termolábil. Ambos estão presentes nos eritrócitos e são liberados pelo calor ou lise enzimática das células vermelhas (como ágar chocolate). Este crescimento constitui a base primária de diferenciação do Hi de outras espécies (WARD e COCHI, 1988).

Embora a patogênese das infecções por Hi não esteja completamente compreendida, os microrganismos encapsulados podem penetrar no epitélio da nasofaringe, invadindo diretamente os capilares sanguíneos. Sua cápsula dificulta a fagocitose e a lise, mediada pelo complemento. As espécies não capsuladas ou não sorotipadas são menos invasivas, mas podem aparentemente induzir uma resposta inflamatória. Estas constituem agentes comuns das otites e sinusites infantis (30-52%), muitas vezes associadas, também, às pneumonias em adultos (ALMEIDA e MARZOCHI, 2009; AAP, 2009).

A aderência e a colonização do epitélio da nasofaringe é o primeiro passo para o desenvolvimento da doença sistêmica pelo Hib. Há relatos de que os contatos de

casos (familiares e frequentadores de creches e orfanatos) com doença sistêmica por Hib apresentam maior intensidade de colonização (taxas de 60-70% entre irmãos e 20% entre os pais), decorrente da maior exposição. A colonização pode persistir por vários meses na nasofaringe (BOUSKELA *et al.*, 2000).

As diferenças antigênicas e imunogênicas dos polissacarídeos capsulares permitem caracterizar estas espécies bacterianas em seis tipos capsulados de Hi (a, b, c, d, e, f), sendo o sorotipo b (Hib) o mais virulento e o principal responsável por infecções invasivas na infância, incluindo meningite, pneumonia, septicemia, epiglote, celulites, artrite séptica e osteomielite (PELTOLA, 2000; WHO, 2002).

1.2 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Do ponto de vista clínico, a meningite por Hib caracteriza-se por febre, cefaleia intensa, vômitos e sinais de irritação meníngea acompanhada de alterações do líquido cefalorraquidiano (LCR). Ela tem curso semelhante ao de outras meningites bacterianas, sendo, por vezes, de difícil distinção dos quadros cuja etiologia é o pneumococo ou o meningococo. A meningite por Hib tem seu início aproximadamente aos três meses de idade, o pico ocorre aos nove meses e raramente é encontrada após os cinco anos de idade. A mortalidade da meningite por Hib é maior na faixa etária de zero a quatro anos, declinando a partir dessa idade (ROBBINS *et al.*, 2011; BRASIL, 2009).

No entanto, o Hib pode causar pneumonia, bacteremia, epiglote, artrite séptica, celulite, otite média, pericardite e outras infecções menos frequentes, tais como endocardite, osteomielite e peritonite (AAP, 2009).

A meningite purulenta é ainda considerada a forma mais grave das doenças invasivas causadas por Hib. Embora o óbito ocorra em menos de 10% dos casos, pode evoluir com manifestações graves ou complicações e deixar sequelas neurológicas permanentes (BARQUET *et al.*, 1996).

As crianças não imunizadas e menores de quatro anos apresentam risco aumentado para doença invasiva por Hib. Os fatores que predisõem à doença invasiva incluem a anemia falciforme, asplenia, infecção pelo HIV e neoplasias (AAP, 2009).

A maioria dos casos ocorre em crianças menores de cinco anos de idade, que correspondem ao maior grupo de risco de adoecimento. Embora a meningite represente apenas parte dos acometimentos relacionados ao Hib, seu diagnóstico é relativamente seguro e, portanto, a sensibilidade no estabelecimento do número de casos é maior (PELTOLA, 2000).

A meningite por Hib tem distribuição universal e é geralmente uma doença endêmica (PELTOLA, 2000; NASCIMENTO E ANDRADE, 2006).

O *habitat* natural do agente é o trato respiratório superior humano. O modo de transmissão ocorre pela inalação de gotículas ou pelo contato direto com as secreções respiratórias. Em neonatos, a infecção é adquirida durante o trabalho de parto por aspiração do líquido amniótico ou contato direto com secreções do trato genital. Colonização assintomática pelo Hib é comum, especialmente com cepas não tipáveis ou não capsuladas (AAP, 2009).

O período de incubação é desconhecido, provavelmente com variação de dois a quatro dias. A transmissibilidade pode se estabelecer durante todo o tempo em que o microrganismo estiver presente, podendo ser duradoura, inclusive na ausência de secreções nasais. A enfermidade deixa de ser transmitida ao término de 24 a 48 horas após o início da antibioticoterapia (AAP, 2009; STANDAERD *et al.*, 1995).

Antes da introdução das vacinas conjugadas contra o Hib, este era a causa mais comum de meningite bacteriana em crianças nos EUA. O pico de incidência de infecções invasivas por Hib ocorria entre seis e dezoito meses de idade. Ao contrário, o pico das epiglottites era dos dois aos quatro anos de idade (AAP, 2009).

1.3 ASPECTOS LABORATORIAIS

É de suma importância uma suspeita clínica etiológica para o tratamento precoce, sobretudo nas formas clínicas consideradas graves. Exames laboratoriais inespecíficos, inclusive de imagem, são indicados na dependência da orientação clínica. Entretanto, a diferenciação entre as bactérias requer, necessariamente, a busca da identificação do agente etiológico. A bacterioscopia no líquido cefalorraquidiano (LCR) permite um diagnóstico presuntivo ao evidenciar formas de cocobacilos Gram-negativos (ALMEIDA e MARZOCHI, 2009; AAP, 2009).

A cultura da amostra de LCR, sangue e/ou outros materiais é de fundamental importância para o isolamento do Hi, bem como a sua identificação, inclusa a

determinação do tipo sorológico. O meio de cultura seletivo é o ágar-chocolate com bacitracina (Mueller-Hinton). Todas as cepas isoladas de Hi devem ser sorotipadas. Esse procedimento deve ser solicitado porque somente o sorotipo b é imunoprevenível. No Brasil, a sorotipagem é usualmente realizada pelos Laboratórios Estaduais de Saúde Pública (ALMEIDA e MARZOCHI, 2009).

A detecção do antígeno pode ser feita paralelamente com a cultura. Entre os métodos alternativos destacam-se:

- Aglutinação em látex: sensível, específico para detecção do antígeno capsular do Hib no LCR, soro e outros fluídos orgânicos.
- Contraimuno eletroforese (CIE): similar à aglutinação em látex.
- Identificação molecular pela reação em cadeia de polimerase (PCR): rápido, sensível, capaz de detectar a presença de fragmentos de DNA da bactéria, mesmo na ausência de crescimento bacteriano na cultura (ALMEIDA e MARZOCHI, 2009).

No Instituto Adolfo Lutz (IAL), laboratório de referência estadual e nacional para meningites, a sorotipagem, ou seja, a determinação do polissacarídeo capsular, tem como princípio a reação antígeno-anticorpo, realizada por meio da aglutinação do microrganismo com antissoro específico. Por intermédio destas reações específicas e individuais é possível identificar os seis sorotipos (a-f) que compõem a espécie. As cepas com perfil bioquímico e enzimático de *Haemophilus influenzae* que não apresentam reação de sorotipagem com nenhum dos antissoros específicos e não possuem cápsula recebem a denominação de cepas não-tipáveis (NTHi ou HiNT) (BOKERMANN *et al.*, 2003).

Portanto, a sorotipagem de Hi é realizada pela reação de soroaglutinação em lâmina com antissoros policlonais tipo específicos. Todos os HiNT são testados pela PCR para confirmar a ausência de genes capsulares específicos (ZANELLA *et al.*, 2011).

Em 1976, Kilian desenvolveu um sistema de identificação que permitiu a subdivisão das espécies de Hi em oito biotipos, com base em três reações bioquímicas: produção de indol, atividade da enzima urease e da descarboxilação da ornitina (LEDEBOER e DOERN, 2011).

A biotipagem é também uma ferramenta utilizada para caracterização epidemiológica do gênero *Haemophilus*. Existem oito biotipos (1 a 8), independentes do sorotipo. A literatura disponível aponta que a maioria dos Hib é do grupo do

biotipo 1, enquanto que os Hi não capsulados pertencem em grande parte aos biotipos 1, 2, 3 e 4 (VAN ALPHEN *et al.*, 1997; ALMEIDA e MARZOCHI, 2009).

Existe correlação entre a cápsula do tipo b e o biotipo 1, inclusive nos estudos realizados com cepas isoladas em São Paulo e muitos destes isolados são originários de quadros de pneumonias (LANDGRAF e VIEIRA, 1993). Estudo realizado na Índia com 120 cepas isoladas de Hi demonstrou que o biotipo 1 foi o mais encontrado no Hib; o 2 aparece em segundo lugar com o tipo b e os não tipados (SHARMA *et al.*, 2002).

1.4 VIGILÂNCIA E CONTROLE DAS MENINGITES

No Brasil, a meningite é doença de notificação compulsória, cujo sistema de vigilância epidemiológica (SVE) teve implantação em 1975 (BRASIL, 2006).

No presente, este sistema encontra-se padronizado com base nos diagnósticos clínico e laboratorial dos casos notificados; os dados são disponibilizados em todos os níveis, federal, estadual e municipal, por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN. Os objetivos deste sistema são monitorar a situação epidemiológica das meningites no país, recomendar as medidas de prevenção e controle cabíveis, avaliar o uso destas tecnologias e a operacionalidade do sistema no sentido de gerar e disseminar informações epidemiológicas (BRASIL, 2010).

Como se trata de doença de notificação compulsória, todos os casos suspeitos de meningite atendidos em unidades de saúde públicas ou privadas devem ser notificados e registrados no SINAN (BRASIL, 2010). Os instrumentos de coleta e consolidação de dados (ficha de investigação de meningite-SINAN) utilizados no transcorrer da presente análise (1996-2009) encontram-se nos anexos 1, 2 e 3.

Os critérios de confirmação dos casos suspeitos podem ser divididos em: *clínico* - deve ser usado quando o paciente apresentar quadro clínico de meningite, exames laboratoriais não realizados ou não referidos na ficha epidemiológica; *vínculo epidemiológico* - quando o paciente apresentar quadro clínico de meningite, exames laboratoriais não realizados e existir relação com outro caso confirmado; e *laboratorial* - por meio da realização da cultura (padrão-ouro) e/ou RT-PCR e/ou CIE

e/ou Látex. Podendo ser acrescidos dos exames quimiocitológico, bacteriológico (Gram) e necropsia (BRASIL, 2010).

O atendimento dos casos suspeitos processa-se de forma descentralizada e os equipamentos públicos e privados do estado possuem estrutura mínima necessária para o primeiro atendimento.

As medidas de controle incluem a quimioprofilaxia e a vacinação. O uso da vacina conjugada contra o Hib é medida segura e eficaz na prevenção das doenças causadas por este patógeno (PELTOLA, 2000; NASCIMENTO E ANDRADE, 2006).

Em comunicantes domiciliares, o risco da doença é de 0,5% entre os menores de seis anos e de 2% abaixo dos quatro anos. Os surtos de infecção por Hib podem ocorrer em berçários e creches, onde deve ser administrado antibiótico profilaticamente nos comunicantes adulto e infantil (ALMEIDA e MARZOCHI, 2009).

1.5 VACINAS CONTRA O Hib

Na década de 1980, houve um grande avanço na área de novas vacinas, com o desenvolvimento das vacinas conjugadas polissacarídeo-proteína, que são capazes de induzir resposta imune em crianças menores de dois anos (KELLY *et al.*, 2004; LEVINE *et al.*, 1998; PELTOLA, 2000).

A partir da década de 1990, a vacina conjugada de Hi sorotipo b (Hib) vem sendo utilizada mundialmente com uma efetividade estimada em mais de 90% na ocorrência de doenças invasivas por Hib em crianças (ADAMS *et al.*, 1993; BISGARD *et al.*, 1998; DANOVARO *et al.*, 2008; SAMPAIO *et al.*, 2004).

Até 1988, quando a vacina Hib foi introduzida nos Estados Unidos da América (EUA), o Hib era responsável por aproximadamente 95% dos casos de doença invasiva por Hi em crianças menores de cinco anos de idade. Após a introdução da vacina Hib nos EUA, durante o período 1989-1995, a incidência de doença causada por Hib diminuiu em 95% em menores de cinco anos (CDC, 2008).

Desde 1997 a OMS recomenda a inclusão da vacina contra o Hib nos programas de imunização (WHO, 2002). Na América Latina, o Uruguai e o Chile foram os primeiros países a implantar a vacinação de rotina em lactentes (LANDAVERDE *et al.*, 1999; LAGOS *et al.*, 1998).

A vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) foi introduzida em 184 países até o final de 2012 (inclusive em partes da Bielorrússia, Índia, Maldivas e Nigéria). A cobertura global com três doses da vacina Hib é estimada em 45% em 2012, chegando a 91% nas Américas e apenas 11% e 14% na Região do Sudeste da Ásia e na região do Pacífico Ocidental, respectivamente (Figura 1).

Figura 1. Países que introduziram a vacina contra o *Haemophilus influenzae b* em 1997 e 2012 no programa de imunização.

Fonte: http://www.who.int/immunization_monitoring/data/SlidesGlobalImmunization.pdf. OMS. Acessado em 7 de outubro de 2013.

A vacina conjugada contra o Hib tem sido associada à redução do estado de portador entre os vacinados, o que poderia reduzir a transmissão e, consequentemente, diminuir o número de portadores também entre os não vacinados, deste modo auxiliando no controle das doenças causadas pelo Hib (NASCIMENTO E ANDRADE, 2006; BARBOUR *et al.*, 1995; BRICKS *et al.*, 2004; TAKALA *et al.*, 1991).

Em populações não vacinadas foi relatada em várias publicações uma maior prevalência de portadores de *Haemophilus influenzae* tipo b registrados na idade pré-escolar e escolar precoce – de 3 a 7 anos de idade – com taxas que variam entre 2% e 8% (FORLEO-NETO *et al.*, 1999; GÓMEZ *et al.*, 1998). Além disso, numerosos estudos durante o desenvolvimento e após a imunização contra o Hib

mostraram que esses produtos são capazes de prevenir a colonização nasofaríngea e reduzir a prevalência de portadores do Hib (TAKALA *et al.*, 1991; BARBOUR *et al.*, 1995). Essas evidências têm sido apresentadas para explicar o efeito da proteção indireta fornecida por essas vacinas, ou seja, redução do risco de doença invasiva em indivíduos não imunizados observada em comunidades com cobertura vacinal alta (FORLEO-NETO *et al.*, 1999; BARBOUR *et al.*, 1995).

Nos países industrializados, a vacinação produziu grande impacto, com redução expressiva notadamente das meningites por Hib (NASCIMENTO E ANDRADE, 2006; CAMPOS *et al.*, 2004; SLACK *et al.*, 1998; SINGLETON *et al.*, 2006.).

O Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde (MS) foi instituído no Brasil em 18 de setembro de 1973 e a vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* tipo b foi introduzida no calendário nacional de imunização no segundo semestre de 1999 para crianças menores de dois anos de idade, com esquema vacinal de três doses (2º, 4º e 6º meses de vida) e imunização maciça (*catch up*) para crianças menores de cinco anos (BRASIL, 2010).

A Avaliação do Programa de Imunizações – API integra o sistema de informação - SI-PNI e registra, por faixa etária, as doses de imunobiológicos aplicadas, calculando a cobertura vacinal por Unidade Básica de Saúde, município, regional da Secretaria de Estado da Saúde, estado e país. Fornece informações sobre rotina e campanhas, taxa de abandono e envio de boletins de imunização. Pode ser utilizado nos âmbitos federal, estadual, regional e municipal (BRASIL, 2012).

A homogeneidade da cobertura vacinal é estabelecida por meio da identificação de áreas com coberturas abaixo da estabelecida: o numerador representa o número de municípios com cobertura vacinal maior ou igual a 95% em crianças com 12 meses de idade e o denominador o número total de municípios multiplicado por 100. A meta estabelecida de homogeneidade é maior ou igual a 70% (BRASIL, 2012; SES, 2012).

No estado de São Paulo, a vacina contra o *Haemophilus influenzae* b foi implantada em julho de 1999. A partir de 2002, foi aplicada sob a forma combinada – vacina tetravalente – e a partir do 2º semestre de 2012 na forma de vacina pentavalente (SES, 2012). Apresentam-se os dados relativos à meta, número de

doses, cobertura vacinal e homogeneidade da vacina Hib no Estado de São Paulo e município de São Paulo (2000 - 2009), nos apêndices 1 e 2.

Na figura 2, ilustram-se as taxas de incidência de meningite por Hib e a cobertura vacinal no Brasil no período de 1999 a 2009. De modo geral, há evidência de nítido declínio dos casos de meningite por Hib no período subsequente à implantação da vacina conjugada contra o Hib e manutenção de coberturas vacinais elevadas no país.

Figura 2. Taxas de incidência de meningite (100.000 habitantes-ano) por Hib e cobertura vacinal em menores de um ano. Brasil, 1999 – 2009.

Um número cada vez maior de vacinas incorporadas ao PNI incrementa a busca de novas vacinas combinadas com a aglutinação em uma única injeção de um maior número possível de antígenos. Estas vacinas combinadas permitem reduzir o número de aplicações, facilitam a adesão ao esquema vacinal e, por conseguinte, aumentam as coberturas vacinais; além de reduzir os custos logísticos devido ao menor número de visitas aos serviços de saúde, ao menor número do uso de seringas e agulhas e maior facilidade de armazenamento (BRASIL, 2012).

A vacina tetravalente (DTP/Hib), inicialmente utilizada no país e a vacina contra a hepatite B foram substituídas pela pentavalente (DTP/Hib/HB), reduzindo o número de aplicações. A vacina combinada pentavalente é composta das vacinas DTP/Hib (difteria, tétano, pertussis, Hib) e hepatite B. É apresentada sob forma líquida, em frasco ou ampola, aplicada por via intramuscular – unidose de 0,5 mL. Os componentes da vacina são altamente imunogênicos e eficazes. A imunidade induzida pela vacina é duradoura, provavelmente por toda a vida (SES, 2008; SES, 2011; SES, 2012).

A vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* tipo b é aplicada nos menores de um ano de idade, no esquema de três doses (2, 4 e 6 meses). Para as crianças entre um e cinco anos de idade, apenas uma dose é suficiente para proteção adequada (SES, 2012).

A vacina pentavalente, devido ao componente pertussis, é contraindicada em crianças com quadro neurológico em atividade e naquelas que tenham apresentado, após a sua aplicação, quaisquer das seguintes manifestações: a) convulsões até 72 horas após a aplicação da vacina tetra ou pentavalente; b) episódio hipotônico hiporresponsivo (EHH), até 48 horas após a aplicação da vacina tetra ou pentavalente; c) encefalopatia nos primeiros sete dias após a aplicação da vacina tetra ou pentavalente; d) reação anafilática após a aplicação da vacina tetra ou pentavalente (TREGNAGHI, 2006; BRASIL, 2012; SES, 2012).

Até o presente, o PNI/MS adquiriu a vacina de dois laboratórios produtores: Novartis/Berna e Serum Institute of India. As clínicas privadas têm uma vacina pentavalente que é uma vacina combinada com DTPa (acelular), Hib e VIP (BRASIL, 2012; SES, 2012).

No Brasil, a dose de reforço após 12 meses de idade não foi incluída no esquema de imunização, diferentemente do esquema adotado em alguns países (RAMSAY *et al.*, 2003).

A série primária de vacinação Hib (três doses no primeiro ano de vida) protege as crianças contra a doença invasiva por Hib. No entanto, ocorre uma diminuição dos níveis de anticorpos séricos na idade de 12-15 meses nas crianças que receberam a série primária (KAYTHY *et al.*, 1987;), recomendando-se a dose de reforço após um ano de idade (CDC, 2008; TROTTER *et al.*, 2003; SOUTHERN *et al.*, 2007). Além disso, concentrações elevadas de anticorpos séricos podem ser

necessárias para interromper a transmissão e colonização da nasofaringe por Hib (CDC, 2008; TROTTER *et al.*, 2003; SOUTHERN *et al.*, 2007).

Portanto, a dose de reforço pode ser especialmente importante para a proteção indireta e promoção da imunidade de rebanho contra a doença invasiva por Hib (CDC, 2008; FERNANDEZ *et al.*, 2000; MAKELA *et al.*, 2003; MILLAR *et al.*, 2000).

2. JUSTIFICATIVA

Estudos realizados para avaliar o impacto da vacinação contra o Hib em diferentes estados brasileiros mostraram a redução de 69 a 91% na incidência de meningites por Hib (SIMÕES *et al.*, 2004; KMETZSCH *et al.*, 2003; FORLEO-NETO *et al.*, 1999).

Após a introdução da vacina contra o Hib, é necessário avaliar os impactos desta medida, ou seja, avaliar a efetividade da vacinação por meio do declínio na incidência de casos de doença invasiva causada pelo Hib. A revisão periódica dos dados sobre o impacto da incorporação da vacina conjugada contra o Hib é recomendada pela OMS aos Programas de Imunização dos países latino-americanos, sobretudo nos países que adotaram o esquema primário de imunização, uma vez que há uma tendência ao ressurgimento de casos conforme observado em países que a utilizaram há mais tempo (KMETZSCH *et al.*, 2003; LAGOS *et al.*, 1998; OPAS, 2000). Na América Latina e Caribe, a vacina contra o Hib foi introduzida nos PNI entre 1999 a 2003 em grande parte destas regiões (LANDAVERDE *et al.*, 1999; GARCIA *et al.*, 2012).

Frente a este cenário latino-americano em relação ao uso da vacina Hib na região, a Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) convidou o Ministério da Saúde de alguns países a participar de um estudo de “Avaliação sistemática do impacto dos programas de vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) em países latino-americanos”. Este estudo baseava-se em dois componentes: um componente epidemiológico, que incluía a revisão dos casos de meningites por Hib antes e depois do início da vacinação no país; um componente relativo à investigação da taxa de portador (Hib) da nasofaringe de crianças vacinadas (OPAS, 2000).

No Brasil, alguns estudos sobre o impacto da vacinação contra o Hib têm sido publicados, todos analisando o impacto da vacina de Hib na redução das doenças graves por este agente etiológico (FREITAS e MERCHÁN-HAMANN, 2006; MIRANZI *et al.*, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2007; SIMÕES *et al.*, 2004; TAKEMURA E ANDRADE, 2001).

No entanto, tem havido poucas avaliações sistematizadas do impacto em longo prazo dos programas de vacinação contra o Hib, adotados em toda a América Latina no final da década de 1990. Faz-se necessária a realização destes estudos, no intuito de acompanhar o comportamento epidemiológico da doença invasiva por Hi e eventuais mudanças no padrão antigênico das cepas, após utilização de vacinas específicas incorporadas aos programas de imunização.

Ao lado disso, emerge a importância das informações geradas nos diferentes níveis de vigilância epidemiológica e laboratorial, com vistas ao aprimoramento e à qualificação das apreciações formuladas.

Desta forma, o presente estudo permitiu avaliar o impacto da vacinação contra o Hib no Estado de São Paulo e no município de São Paulo nos períodos pré e pós-vacinal, no sentido de contribuir para uma melhor compreensão e clareza em relação à necessidade ou não da adequação dos esquemas de vacinação vigentes no país.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto global da vacinação contra o Hib no Estado de São Paulo e no município de São Paulo na população de 0 - 59 meses por meio da comparação entre os períodos pré-vacinal e pós-vacinal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. - Avaliar o impacto direto da vacinação contra o Hib, na faixa etária de 7 - 23 meses (adequadamente vacinada).
- ii. - Avaliar o impacto indireto da vacinação contra o Hib, na faixa etária elegível de 0 - 4 meses (incompletamente vacinada).
- iii - Avaliar a tendência da duração da proteção da vacinação contra o Hib, na faixa etária de 24 - 59 meses (sem dose de reforço).

4. MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo com componente descritivo e cunho analítico, retrospectivo, que tem por base as diretrizes do protocolo intitulado “Propuesta para una evaluación sistemática del impacto de los programas de vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), en países Latinoamericanos”, desenvolvido pela Dra Rosanna Lagos, coordenado pela OPAS e adaptado às condições locais regionais.

4.2 ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO

As áreas de estudo compreendem o Estado de São Paulo e o município de São Paulo.

O Estado de São Paulo localiza-se na Região Sudeste do país. Possui uma área de 248.209,426 km² e população projetada para 2013 de 42.237.770 habitantes (Fundação Seade, 2013), predominantemente urbana, o que equivale a aproximadamente 22% da população brasileira. Divide-se em 645 municípios, 17 Redes Regionais de Atenção à Saúde (RRAS) e 27 Grupos de Vigilância Epidemiológica - GVE (Figura 3). Os dados do censo demográfico de 2000 (IBGE) indicavam uma população de 36.969.476 habitantes e IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) de 0,820, superior ao índice médio brasileiro (0,766).

Figura 3. Mapa das Redes Regionais de Atenção à Saúde – RRAS, segundo os GVE e Regiões de Saúde. Estado de São Paulo, 2012.

Fonte: NIVE/CVE/CCD/SES-SP.

O município de São Paulo, capital do estado de mesmo nome, abrange uma área de 1.522,986 km² e encontra-se dividido em cinco Coordenadorias Regionais de Saúde e 96 Distritos Administrativos. A população estimada para 2.013 é de 11.446.275 habitantes (F. Seade). Em 2.000, sua população contabilizava 10.434.252 habitantes e IDH de 0,841, um dos mais elevados do estado (Figura 4).

Figura 4. Mapas das Coordenadorias Regionais de Saúde. Município de São Paulo, 2012.

Fonte: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias>

Acessado em 7 de outubro de 2013.

A população de estudo abrange os menores de cinco anos residentes no Estado de São Paulo e no município de São Paulo, com diagnóstico clínico epidemiológico e/ou laboratorial de meningite por Hib.

De acordo com o protocolo da OMS/OPAS, o município de São Paulo apresenta população de crianças menores de cinco anos de idade consoante com o determinado para a presente avaliação, ou seja, maior ou igual a 250.000

habitantes, uma vez que se estima a ocorrência de 200 casos de meningite bacteriana para cada 100.000 crianças menores de cinco anos e que aproximadamente 10% sejam devido ao Hib (OPAS, 2000).

O Estado de São Paulo e o município de São Paulo possuem hospitais e ampla rede de laboratórios com plena capacidade instalada para a identificação e caracterização fenotípica e molecular do Hib.

4.3 DEFINIÇÃO DE CASO

Os casos de meningite notificados no SINAN que preencheram a definição de caso suspeito e confirmado por Hib foram considerados nessa avaliação.

- **CASO CONFIRMADO** por Hib – no presente estudo, considera-se todo caso suspeito de meningite, em menores de cinco anos, que apresentar os exames laboratoriais específicos, ou seja, a cultura e/ou a detecção antigênica por contraímuno eletroforese (CIE) e/ou por látex e/ou RT-PCR (Reação de transcriptase reversa/ reação em cadeia de polimerase), positivos no líquido cefalorraquidiano (LCR) e/ou no sangue para o Hib, residentes no Estado de São Paulo e nos períodos considerados.
 - Clínico epidemiológico: considera-se caso confirmado vinculado a um caso confirmado laboratorialmente.
- **CASO SUSPEITO** – neste estudo, considera-se crianças menores de cinco anos com febre, cefaleia, vômitos, rigidez da nuca, outros sinais de irritação meníngea, convulsão, sufusões hemorrágicas e torpor ou crianças menores que um ano de idade, com irritabilidade, choro persistente ou abaulamento de fontanela.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo os casos confirmados por laboratório e por vínculo epidemiológico de meningite por Hib, registrados no Sistema de Informação de

Agravos de Notificação (SINAN) e no Sistema de Informação e Gestão Hospitalar (SIGH-Web) do Instituto Adolfo Lutz/IAL-SP, que atua como Laboratório de Referência Nacional para Meningites Bacterianas.

Em conformidade com o protocolo utilizado, os critérios de seleção para inclusão dessas localidades no estudo foram: população mínima de 250.000 crianças menores de cinco anos de idade; área geográfica bem definida; bom acesso e utilização de serviços de saúde; investigação bacteriológica de rotina de casos suspeitos de meningite; notificação compulsória de meningites por Hib, pelo menos dois anos antes da introdução da vacina; confirmação bacteriológica de pelo menos 65% dos casos de meningites bacterianas; mínimo de cinco anos de vacinação contra o Hib e cobertura com três doses no primeiro ano de vida (mínima de 85%). O histórico de vacinação era pesquisado para os casos de meningite por Hib, em crianças elegíveis para vacinação. Casos de meningite por Hib em crianças que completaram o esquema primário de vacinação (três doses) foram consideradas falhas vacinais.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Casos de meningite notificados no SINAN que não preencheram a definição de caso suspeito ou que não apresentaram exames laboratoriais específicos, ou seja, cultura, CIE, látex e PCR positivos no LCR ou sangue e clínico epidemiológico, para a confirmação de caso de meningite por Hib.

Casos confirmados de meningite por Hib notificados no SINAN em 1999, ano da implantação da vacina conjugada contra o Hib no estado, como também nos 12 primeiros meses após a introdução da vacina, ou seja, casos notificados em 2000, a fim de excluir possíveis variações que possam ocorrer na cobertura vacinal durante a sua fase de implantação.

4.6 FONTES DE DADOS

As fontes de dados utilizadas foram as seguintes: i) dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais extraídos da base de dados do SINAN, sob a

responsabilidade da Coordenação Estadual da Vigilância Epidemiológica das Meningites do Centro de Vigilância Epidemiológica “Professor Alexandre Vranjac” (CVE); ii) base de dados – SIGHWeb - do Centro de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL); órgãos da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

As populações utilizadas para a análise das séries temporais foram as do censo demográfico de 2000, as estimativas e projeções populacionais anuais do período de estudo, disponíveis pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Fundação Seade.

As séries históricas apresentadas neste estudo foram obtidas a partir de consultas realizadas no SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde e nas bases de dados do Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES-SP.

Antes de efetuar a análise das séries temporais foram implementados procedimentos qualitativos para verificar a qualidade e a consistência dos dados. A partir destas verificações, procedeu-se ao alinhamento dos conceitos e das definições apresentadas na proposta metodológica.

4.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO

De modo geral, foram analisadas as variáveis demográficas (sexo, idade, redes regionais de saúde), clínicas (evolução, critério diagnóstico, situação vacinal) e relativas ao agente (distribuição dos sorotipos e biotipos).

4.8 CRIAÇÃO E MANEJO DO BANCO DE DADOS

Para a criação dos bancos de dados do estudo foram utilizadas as seguintes bases de dados; SINAN, SINAN Windows, SINAN Net e SIGHWeb/IAL, contendo o registro dos casos e variáveis elegíveis e padronizadas para o estudo.

Para a análise estatística dos dados foram utilizados os programas Microsoft Excel, EpiInfo versão 6.04d , TabWin 3.2 e *software R* (www.r-project.org).

4.9 ANÁLISE DOS DADOS

Para a análise descritiva, os dados são apresentados por meio de tabelas, gráficos, figuras e mapas. As variáveis contínuas são apresentadas por meio das médias e as variáveis categóricas por meio do número absoluto e da percentagem.

O parâmetro das avaliações do impacto global, direto e indireto, assim como a tendência de duração da proteção da vacina contra Hib, foi a magnitude de variação das taxas de incidência de meningite por Hib no Estado de São Paulo e no município de São Paulo, nos três anos que antecederam a introdução da vacinação (1996, 1997 e 1998) e no segundo, terceiro e quarto anos após a introdução da vacina (2001, 2002 e 2003), em consonância com o protocolo aludido. Adicionaram-se os triênios 2004-2006 e 2007-2009 à análise descrita, configurando os dez anos após a implantação da vacina conjugada Hib no estado.

4.9.1 AVALIAÇÃO DO IMPACTO GLOBAL DA VACINAÇÃO CONTRA O Hib

O impacto global da vacinação contra Hib no Estado de São Paulo e no município de São Paulo foi analisado com base na expressão da variação percentual da incidência dos casos de meningite por Hib em crianças de 0 a 59 meses, antes e após a introdução do uso programático da vacina conjugada.

A incidência foi calculada dividindo o número de casos de meningite por Hib em menores de cinco anos pela população de menores de cinco anos de cada período avaliado. A base de dados populacionais foi extraída do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), censo 2000.

4.9.2 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DIRETO DA VACINAÇÃO CONTRA O Hib

O impacto direto da vacinação contra o Hib foi analisado por meio da variação percentual das taxas de incidência dos casos de meningite por Hib em crianças de sete a 23 meses, ou seja, as crianças que receberam o esquema primário de três doses da vacina contra o Hib e com maior risco de adoecimento.

4.9.3 AVALIAÇÃO DO IMPACTO INDIRETO DA VACINAÇÃO CONTRA Hib.

O impacto indireto da vacinação contra o Hib foi avaliado em função da variação percentual da incidência dos casos de meningite por Hib em crianças de zero a quatro meses, ou seja, vacinadas parcialmente ou ainda crianças muito jovens para terem iniciado o esquema primário, segundo a modalidade programática da vacina.

4.9.4 AVALIAÇÃO DA TENDÊNCIA DE PROTEÇÃO DA VACINAÇÃO

A tendência de proteção da vacina contra o Hib foi avaliada por meio da variação percentual da incidência dos casos de meningite por Hib em crianças de 24 a 59 meses, ou seja, nas crianças que não receberam a dose de reforço da vacina. Neste sentido, permitir detectar tendências que sugerem mudança na idade de início do esquema ou menor duração de proteção, de acordo com o uso programático da vacina.

A variação percentual ($\Delta\%$) das taxas de incidência foi calculada por meio da seguinte fórmula:

$$[\Delta \% \text{ Taxa de incidência} = (\text{média das taxas de incidência} \times 10^5 \text{ nos anos } +2,+3,+4) - (\text{média das taxas de incidência} \times 10^5 \text{ nos anos } -1,-2,-3) / (\text{média das taxas de incidência} \times 10^5 \text{ nos anos } -1,-2,-3) \times 100].$$

Obs: anos +2,+3,+4= 2º, 3º e 4º anos pós-implantação da vacina; anos -1,-2,-3 = anos pré-implantação do programa de vacinação.

Outrossim, foram construídos intervalos de confiança (IC) de 95% para cada grupo de avaliação do impacto da vacinação, a partir do cálculo de Risco Relativo (RR) que resulta de uma tabela 2x2. O “a” representa média anual de casos para cada 10^5 crianças do grupo etário específico, nos anos prévios à introdução da vacina (100.000 - média anual de casos); o “b” é a média anual de não-casos para cada 10^5 do grupo etário específico, em anos que antecederam à implantação do programa de vacinação (100.000 – média anual de casos); o “c” representa a média anual de casos para cada 10^5 da faixa etária específica, nos anos posteriores à implantação da vacina (100.000- média anual de casos); finalmente, o “d” representa

a média anual de não-casos, nos anos posteriores à implantação da vacina (100.000 - média anual de casos).

	caso	não caso	
Pós-Vac (exposto)	a	b	$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> (incidência nos expostos) (incidência nos não expostos) </div>
Pré-Vac (não exposto)	c	d	

Obs: RR= Risco Relativo

Os primeiros 12 meses após a introdução da vacina no calendário de rotina foram excluídos da equação (ano 1), para evitar variações de cobertura que podem ocorrer durante a fase inicial da implementação de programas de vacinação e também variações que resultariam de populações de tamanhos diferentes, ou com diferentes tempos de monitoramento. O IC em torno das estimativas de impacto a 95% foi calculado com base na média anual de casos em cada estrato.

Para a análise estatística dos dados foram utilizados os programas Microsoft Excel, EpiInfo versão 6.04d , TabWin 3.2 e o *Software R*.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa observou as recomendações da Resolução nº 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos. Nesse sentido, o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo com a emissão concomitante de Parecer consubstanciado - Plataforma Brasil CAAE:16371513.0.0000.5421(Anexo 4).

As informações foram obtidas em bases de dados secundários (SINAN, Sig-Web/IAL), as quais foram apresentadas de forma agregada sem qualquer tipo de identificação individual, mediante permissão das instituições gestoras e responsáveis pelas informações, por intermédio dos expedientes: Declaração de Anuência e Compromisso e Termo de Autorização (Anexos 5 e 6).

Os pesquisadores se comprometeram a garantir o anonimato das pessoas e confidencialidade das informações. Não houve coleta de dados primários, seja por meio de entrevistas ou de exames laboratoriais, configurando uma situação de risco mínimo.

5. RESULTADOS

Os casos confirmados e registrados no SINAN de meningites por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) nos períodos pré-vacinal (1996-1998) e pós-vacinal (2001- 2003; 2004-2006; 2007-2009) totalizaram 1.561 casos no ESP e 424 casos (27%) no MSP. A maioria dos casos foi confirmada pela cultura, com percentual médio de 65% no ESP e 66% no MSP nos períodos considerados, seguidos da CIE e Látex no ESP e Látex e CIE no MSP. A PCR foi incorporada de forma progressiva no estado, a partir do segundo semestre de 2007(Tabelas 1 e 2).

Um resumo das taxas de incidência (por 100.000 hab.) e percentagens de meningites por Hib segundo faixa etária, correspondentes às séries históricas de 1996 a 2009 (ESP e MSP), encontra-se nos apêndices 3 e 4.

Tabela 1. Casos confirmados de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b, segundo critérios de confirmação e períodos. Estado de São Paulo. 1996 – 2009.

	1996 - 1998	2001 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	Total
Casos confirmados	N = 1.115 N(%)	N = 224 N(%)	N = 122 N(%)	N = 100 N(%)	N = 1.561 N(%)
CULTURA	654(58,7)	144(64,3)	84(68,9)	67(67)	949(60,8)
CIE	257(23)	28(12,5)	19(15,6)	7(7)	311(20)
LÁTEX	190(17)	45(20,1)	17(13,9)	13(13)	265(17)
PCR*	-	-	-	8(8)	8(0,5)
OUTROS	14(1,3)	7(3,1)	2(1,6)	5(5)	28(1,7)

Fonte: SVE (96/97) e SINAN (1998-2009)/ D.D.T.Respiratória/CVE / CCD /SES-SP.

Notas:

*PCR: início no 2º semestre de 2007.

Tabela 2. Casos confirmados de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b segundo critérios de confirmação e períodos. Município de São Paulo. 1996 – 2009.

	1996 - 1998	2001 - 2003	2004 - 2006	2007 - 2009	Total
Casos confirmados	N = 316	N = 44	N = 36	N = 28	N = 424
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
CULTURA	202(63,9)	27(61,4)	23(63,9)	21(75)	273(64,4)
CIE	41(13)	5(11,4)	7(19,4)	3(10,7)	56(13,2)
LÁTEX	70(22,2)	10(22,7)	6(16,7)	4(14,3)	90(21,2)
PCR*	-	-	-	-	-
OUTROS	3(0,9)	2(4,5)	-	-	5(1,2)

Fonte: SVE (96/97) e Sinan(1998-2009)/ D.D.T.Respiratória/CVE / CCD /SES-SP.

Notas:

*PCR: início no 2º semestre de 2007.

5.1 TAXAS DE INCIDÊNCIA

Nas figuras 5 e 6, apresentam-se as taxas mensais de incidência por 100.000 habitantes-ano no ESP e MSP, respectivamente, em que se destacam o período pré-vacinal (1996-1998), o ano de introdução da vacina conjugada contra o Hib (1999) e o período pós-vacinal considerados nesta análise (2001-2009). Observa-se a diminuição acentuada e sustentada das taxas de incidência mensais de meningites por Hib, após 10 anos de introdução da vacina conjugada.

Figura 5. Taxas de incidência mensais de meningites por *Haemophilus influenzae* b por 100.000 habitantes-ano. Estado de São Paulo, 1996 a 2009.

Fonte: SVE (1996/1997), SINAN (1998 a 2009) / D.D.T.Respiratória / CVE / CCD / SES-SP.

Figura 6. Taxas de incidência mensais de meningites por *Haemophilus influenzae* b por 100.000 habitantes-ano. Município de São Paulo, 1996 a 2009.

Fonte: SVE (1996/1997), SINAN (1998 a 2009) / D.D.T.Respiratória / CVE / CCD / SES-SP.

As taxas médias de incidência (100.000 habitantes-ano) de meningites por Hib, segundo faixa etária e períodos analisados, são visualizadas nas figuras 7 e 8 (ESP e MSP). No ESP, observa-se uma taxa de incidência maior nos menores de um ano no período de 1996-1998 ($30,56/10^5$), que declina a $4,02/10^5$ no período subsequente à implantação da vacina (2001-2003). Ao final de 10 anos de incorporação da vacina ao calendário de rotina, alcança uma taxa de $1,70/10^5$ (2007-2009). Denota-se esta mesma tendência no MSP, porém este apresenta um declínio mais rápido e acentuado em comparação com o estado ($32,06/10^5$ - $1,68/10^5$ - $1,32/10^5$).

Em relação à faixa etária de 1 - 4 anos de idade, as taxas médias de incidência também apresentaram declínio expressivo nos períodos analisados. No ESP, as taxas médias de incidência apresentam a variabilidade de $6,07/10^5$ – $0,36/10^5$ e no MSP de $6,77/10^5$ – $0,46/10^5$.

No que se refere aos menores de cinco anos no ESP ($n=1.261$), a variação negativa das taxas de incidência compreende $10,97/10^5$ – $0,61/10^5$ e no MSP ($n=351$) as seguintes variações: $11,91/10^5$ – $0,62/10^5$.

Figura 7. Taxas médias de incidência (100.000 hab.) de meningites por *Haemophilus influenzae b*, por faixa etária e períodos, ESP, 1996 a 2009.

Fonte: SVE (96/97) e Sinan(1998-2009)/ D.D.T.Respiratória/CVE / CCD /SES-SP.

Figura 8. Taxas médias de incidência (100.000 hab.) de meningites por *Haemophilus influenzae* b, por faixa etária e períodos, MSP, 1996 a 2009.

MSP	<1a	1 - 4 a	<5 a	>=5a
1996-1998	32,06	6,77	11,91	0,11
2001-2003	1,68	0,84	1,01	0,05
2004-2006	2,72	0,27	0,76	0,05
2007-2009	1,32	0,46	0,62	0,04

Fonte: SVE (96/97) e Sinan(1998-2009)/ D.D.T.Respiratória/CVE / CCD /SES-SP.

5.2 TAXAS DE MORTALIDADE

As taxas médias de mortalidade (100.000 habitantes) de meningites por Hib segundo faixa etária nos períodos correspondentes no ESP e MSP estão representadas nas figuras 9 e 10, respectivamente.

No ESP, identifica-se que a taxa média de mortalidade na faixa etária dos menores de um ano ($5,65/10^5$ - $0,34/10^5$) é notadamente maior quando comparada à dos menores de 1-4 anos ($1,00/10^5$ – $0,04/10^5$ no período pré-vacinal e pós-vacinal, respectivamente). Observa-se, após a introdução da vacina conjugada específica, uma variação negativa importante das referidas taxas, principalmente na faixa etária dos menores de um ano.

No MSP, as taxas médias de mortalidade na faixa dos menores de um ano ($5,55/10^5$ – $0,00/10^5$) e de 1-4 anos ($0,79/10^5$ – $0,15/10^5$) apresentam valores e

variações aproximados aos do estado, porém atingindo valores zero (menores de um ano) no período pós-vacinal.

Figura 9. Taxas médias de mortalidade (100.000 hab.) de meningites por *Haemophilus influenzae* b segundo faixa etária, ESP, 1996 a 2009.

Período	<1a	1 - 4 a	<5 a	>=5a
1996-1998	5,65	1,00	1,93	0,02
2001-2003	0,46	0,15	0,21	0,01
2004-2006	0,29	0,04	0,09	0,01
2007-2009	0,34	0,04	0,10	0,00

Fonte: SVE (96/97) e Sinan(1998-2009)/ D.D.T.Respiratória/CVE / CCD /SES-SP.

Figura 10. Taxas médias de mortalidade (100.000 hab.) de meningites por *Haemophilus influenzae* b segundo faixa etária, MSP, 1996 a 2009.

Período	<1a	1 - 4 a	<5 a	>=5a
1996-1998	5,55	0,79	1,76	0,01
2001-2003	0,56	0,14	0,22	0,01
2004-2006	0,00	0,14	0,11	0,01
2007-2009	0,00	0,15	0,12	0,01

Fonte: SVE (96/97) e Sinan(1998-2009)/ D.D.T.Respiratória/CVE / CCD /SES-SP.

5.3 DISTRIBUIÇÃO POR SEXO

Em relação à distribuição percentual média dos casos de meningites por Hib segundo sexo, evidencia-se que a variabilidade é pequena, com discreto predomínio no sexo masculino, ou seja, 55,38% no ESP e 57,14% no MSP, exceto no período de 2004-2006, no qual não houve variação importante, conforme as figuras 11 e 12, respectivamente.

Figura 11. Distribuição percentual média de casos de meningites por *Haemophilus influenzae* b, segundo sexo, ESP, 1996 a 2009.

Figura 12. Distribuição percentual média de casos de meningites por *Haemophilus influenzae* b, segundo sexo, MSP, 1996 a 2009.

As taxas médias de mortalidade (100.000 habitantes) de meningites por Hib apresentam variabilidade menor quando comparadas por gênero.

No ESP e no MSP, as taxas de mortalidade apresentam-se discretamente maiores no sexo masculino ($1,20/10^5$) comparativamente ao feminino ($0,94/10^5$) na era pré-vacinal, que declinam a valores menores que um na era vacinal (figuras 13 e 14).

Figura 13. Taxas médias de mortalidade (100.000 hab.) de meningites por *Haemophilus influenzae b*, segundo sexo, ESP, 1996 a 2009.

Período	MASC	FEM
1996-1998	1,20	0,94
2001-2003	0,23	0,16
2004-2006	0,11	0,09
2007-2009	0,10	0,07

Fonte: SVE (96/97) e Sinan(1998-2009)/ D.D.T.Respiratória/CVE / CCD /SES-SP.

Figura 14. Taxas médias de mortalidade (100.000 hab.) de meningites por *Haemophilus influenzae* b, segundo sexo, MSP, 1996 a 2009.

Período	MASC	FEM
1996-1998	0,21	0,12
2001-2003	0,02	0,02
2004-2006	0,04	0,02
2007-2009	0,02	0,02

Fonte: SVE (96/97) e Sinan(1998-2009)/ D.D.T.Respiratória/CVE / CCD /SES-SP.

5.4 SITUAÇÃO VACINAL

No que se refere à situação vacinal dos casos, observa-se que um percentual importante não apresenta informação sobre o uso da vacina conjugada, observados no ESP e no MSP. Entretanto, houve evidência de casos confirmados em vacinados, o que pode ser interpretado como falha vacinal ou vacinação com esquema incompleto. No estado, o percentual médio de casos em vacinados corresponde a 30% e no município a 28% (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3. Distribuição percentual dos casos confirmados de meningites por *Haemophilus influenzae* b segundo situação vacinal, Estado de São Paulo, 2001 - 2009.

SIT. VAC.	SIM N(%)	NÃO N(%)	Ignorado N(%)	Total N= 446
2001 - 2003	40(17,9)	44(19,6)	140(62,5)	224
2004 - 2006	44(36,0)	19(15,6)	59(48,4)	122
2007 - 2009	36(36,0)	19(19,0)	45(45,0)	100

Fonte: SINAN/D.D.T.Respiratória/CVE/CCD/SES-SP.

Nota:

Sit. Vac= situação vacinal.

Tabela 4. Distribuição percentual dos casos confirmados de meningites por *Haemophilus Influenzae* b segundo situação vacinal, Município de São Paulo, 2001-2009.

SIT. VAC	SIM N(%)	NÃO N(%)	Ignorado N(%)	Total N= 108
2001 - 2003	9(20,5)	4(9,0)	31(70,5)	44
2004 - 2006	9(25,0)	3(8,3)	24(66,7)	36
2007 - 2009	11(39,3)	7(25,0)	10(35,7)	28

Fonte: SINAN/D.D.T.Respiratória/CVE/CCD/SES-SP.

Nota:

Sit. Vac= situação vacinal.

Nas tabelas 5 e 6, mostra-se a situação vacinal segundo faixas etárias e períodos consultados no ESP e MSP. A maior concentração de casos confirmados em vacinados foi observada na faixa de 1-4 anos, porém com um percentual maior no MSP.

Nas coortes elegíveis para receber a vacinação, nos 2º, 4º e 6º meses de idade (menores de um ano), observa-se também a ocorrência de casos confirmados em vacinados. Nesta faixa etária, o percentual de casos confirmados foi de 20,5% (n=16), correspondente ao período de 2001-2003, no ESP. No MSP, este percentual foi de 30% (n=3) no mesmo período.

Tabela 5. Meningites por *Haemophilus influenzae* b: situação vacinal segundo faixa etária, Estado de São Paulo, 2001 – 2009.

Período	F. Etária Sit. Vac.	<1 ano		1 - 4 anos		<5 anos		>= 5 anos		Total	
		casos	%	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%
2001-2003	Vacinado	16	20,5	22	34,9	38	27,0	2	2,4	40	17,9
	Não Vacinado	21	26,9	5	7,9	26	18,4	18	21,7	44	19,6
	Ignorada	41	52,6	36	57,1	77	54,6	63	75,9	140	62,5
	Total	78	100,0	63	100,0	141	100,0	83	100,0	224	100,0
2004-2006	Vacinado	20	47,6	19	65,5	39	54,9	5	9,8	44	36,1
	Não Vacinado	6	14,3	0	0,0	6	8,5	13	25,5	19	15,6
	Ignorada	16	38,1	10	34,5	26	36,6	33	64,7	59	48,4
	Total	42	100,0	29	100,0	71	100,0	51	100,0	122	100,0
2007-2009	Vacinado	10	33,3	19	76,0	29	52,7	7	15,6	36	36,0
	Não Vacinado	10	33,3	0	0,0	10	18,2	9	20,0	19	19,0
	Ignorada	10	33,3	6	24,0	16	29,1	29	64,4	45	45,0
	Total	30	100,0	25	100,0	55	100,0	45	100,0	100	100,0

Fonte: SINAN/DDTR/CVE/CCD/SES-SP.

Tabela 6. Meningites por *Haemophilus influenzae* b: situação vacinal segundo faixa etária, Município de São Paulo, 2001 – 2009.

Período	F. Etária Sit. Vac.	<1 ano		1 - 4 anos		<5 anos		>= 5 anos		Total	
		casos	%	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%
2001-2003	Vacinado	3	30,0	6	33,3	9	32,1	0	0,0	9	20,5
	Não Vacinado	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	25,0	4	9,1
	Ignorada	7	70,0	12	66,7	19	67,9	12	75,0	31	70,5
	Total	10	100,0	18	100,0	28	100,0	16	100,0	44	100,0
2004-2006	Vacinado	5	33,3	2	40,0	7	35,0	2	12,5	9	25,0
	Não Vacinado	2	13,3	0	0,0	2	10,0	1	6,3	3	8,3
	Ignorada	8	53,3	3	60,0	11	55,0	13	81,3	24	66,7
	Total	15	100,0	5	100,0	20	100,0	16	100,0	36	100,0
2007-2009	Vacinado	0	0,0	9	90,0	9	56,3	2	16,7	11	39,3
	Não Vacinado	4	66,7	0	0,0	4	25,0	3	25,0	7	25,0
	Ignorada	2	33,3	1	10,0	3	18,8	7	58,3	10	35,7
	Total	6	100,0	10	100,0	16	100,0	12	100,0	28	100,0

Fonte: SINAN/DDTR/CVE/CCD/SES-SP.

5.5 SOROTIPOS E BIOTIPOS

De 1996 a 2009, foram contabilizadas 471 cepas isoladas (27%) de Hi de pacientes menores de cinco anos residentes no ESP, sendo que 14,5% identificadas (n= 68) no MSP com diagnóstico clínico de meningite, que foram encaminhadas ao laboratório de referência estadual para caracterização fenotípica e análise molecular.

As séries temporais com a distribuição das frequências de sorotipos e biotipos de Hi isolados de casos de meningite em menores de cinco anos (ESP e MSP) no período pré-vacinal e pós-vacinal encontram-se nos apêndices 5-12.

As frequências relativas e absolutas dos sorotipos e biotipos estão discriminadas nas figuras 15 e 16, correspondentes ao ESP e MSP, respectivamente.

No ESP, durante o período pré-vacinal, menos de 1% das cepas isoladas de meningites por Hi em menores de cinco anos pertenciam ao sorotipo a, enquanto que no período pós-vacinal, 26,75% dos isolados correspondiam ao sorotipo a, 12,79% ao sorotipo HiNT e 2,32% ao sorotipo f. Os biotipos I (65,39%) e II (32,05%) preponderaram na era pré-vacinal e de forma considerável o biotipo I. Observou-se também um predomínio relativo do biotipo II na era vacinal, em comparação ao biotipo I (44,18% biotipo I e 48,84% biotipo II).

No MSP, no período pré-vacinal, 2,18% das estirpes isoladas de Hi em menores de cinco anos estavam relacionadas ao sorotipo a, sendo que na era vacinal, 47,05% dos isolados pertenciam ao sorotipo a, 23,53% ao sorotipo NTHi e 5,89% ao sorotipo f. Dentre os isolados de Hi, na era pré-vacinal o biotipo I (54,35%) apresentou discreta predominância em relação ao biotipo II (45,65%), em contrapartida, na era vacinal, houve predomínio do biotipo II (52,94%) em comparação ao biotipo I (35,29%).

Figura 15. Meningites por Hi, sorotipos e biotipos, menores de cinco anos, ESP, 1996 - 2009.

Fonte: SIGHWeb - Centro de Bacteriologia/IAL/CCD/SES-SP.

Nota: NR= não realizado.

Figura 16. Meningites por Hi - sorotipos e biotipos, menores de cinco anos, MSP, 1996 - 2009.

Fonte: SIGHWeb - Centro de Bacteriologia/IAL/CCD/SES-SP.

Nota: NR= não realizado.

5.6 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DOS CASOS

Quanto à distribuição espacial dos casos no Estado, é interessante assinalar que os coeficientes de incidência médios (CIM) por 100.000 habitantes-ano de meningites por Hib, segundo os GVE, apresentam-se de forma heterogênea. Na era pré-vacinal, observa-se que os maiores CIM residem particularmente em áreas periféricas do estado, a saber, Vale do Ribeira (GVE Registro), Alta Anhanguera (GVE Franca), Pontal de Paranapanema e o Extremo Oeste Paulista (GVE Presidente Prudente) e o GVE Franco da Rocha, como também nos GVE de Marília, GVE Sorocaba, GVE Taubaté (na região do Alto Vale do Paraíba) e GVE Campinas (Figura 17).

Nos 2º, 3º e 4º anos pós-implantação da vacina, esta tendência permanece ainda que com o declínio das taxas. Ao final de 10 anos de implantação do programa, identificam-se taxas de incidência notadamente menores em comparação com o período anterior à vacinação, porém com risco aumentado em regiões periféricas, limítrofes e em conurbação (Figura 17).

Em comparação com a distribuição por faixa etária dos menores de cinco anos, destaca-se, na era pré-vacinal, a distribuição do risco maior de adoecimento nas regiões nordeste e noroeste do estado, com tendência também para as regiões periféricas. No entanto, a magnitude da doença nesta faixa etária apresentou-se de maneira mais expressiva no município de São Paulo. No período posterior à implantação da vacina, o declínio das taxas de incidência ocorreu de forma mais marcada na região da Baixada Santista (GVE Santos), do Vale do Ribeira (GVE Registro), GVE São José do Rio Preto, GVE Itapeva e o Grande ABC no GVE Santo André (Figura 19).

Quanto aos coeficientes de mortalidade médios (CMM), na era prévia a implantação da vacina, o risco maior de morte por meningite por Hib concentrava-se no extremo sul do estado ou mais precisamente no Vale do Ribeira (GVE Registro) e na região de Itapeva, no noroeste paulista e com destaque para o GVE de Jales. No período pós implantação da vacina, o decréscimo das taxas de mortalidade verificou-se de forma mais uniforme, inclusive em relação aos menores de cinco anos (Figuras 18 e 20)

Figura 17. Mapas dos Coeficientes de Incidência (CI) médios por 100.000 hab-ano de meningites por Hib, segundo os GVE de residência e períodos. A (1996 -1998); B(2001-2003); C(2004- 2006); D(2007- 2009), ESP.

Fonte: SVE(1996-1997); SINAN(1998-2009)/DDTR-CVE/CCD/SES-SP. Populações: IBGE.

Figura 18. Mapas dos Coeficientes de Mortalidade (CM) médios por 100.000 habitantes de meningites por Hib, segundo os GVE de residência e períodos. A (1996 -1998);B(2001-2003);C(2004-2006);D(2007-2009), ESP.

Fonte: SVE(1996-1997);SINAN(1998-2009)/DDTR-CVE/CCD/SES-SP. Populações: IBGE.

Figura 19. Mapas dos Coeficientes de Incidência (CI) médios por 100.000 hab-ano de meningites por Hib em menores de 5 anos, segundo os GVE de residência e períodos. A (1996 -1998); B(2001-2003); C(2004- 2006); D(2007- 2009), ESP.

Figura 20. Mapas dos Coeficientes de Mortalidade (CM) médios por 100.000 hab. de meningites por Hib, em menores de 5 anos, segundo os GVE de residência e períodos. A (1996 -1998), B (2001-2003);C(2004-2006);D(2007-2009), ESP.

Fonte: SVE(1996-1997);SINAN(1998-2009)/DDTR-CVE/CCD/SES-SP. Populações: IBGE.

5.7 IMPACTO DO PROGRAMA DE VACINAÇÃO

Em relação à avaliação do impacto do programa de vacinação contra o *Haemophilus influenzae* tipo b, observou-se:

5.7.1 ESTADO DE SÃO PAULO

A. Impacto indireto (0 - 4 meses de idade - inadequadamente vacinada).

A tabela 7 mostra que nos anos posteriores à implementação sistemática do programa de vacinação contra Hib a incidência média apresentou uma redução de 71,86%, com intervalo de confiança variando de 22,74 a 89,75%, em relação à média dos três anos anteriores à implementação do programa. Resultado análogo é dado pela avaliação do Risco Relativo, em que a não vacinação se mostra como fator de risco, pois apresenta RR de 3,55 com intervalo de confiança de 1,29 a 9,75.

Tabela 7. Medidas de impacto da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 0 - 4 meses – Estado de São Paulo.

	Estimativa	LI	LS
RR	3,55	1,29	9,75
%ΔInc	71,86	22,74	89,75

Portanto, constata-se que a vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser fator de proteção para a faixa etária de 0 - 4 meses no Estado de São Paulo. Estes resultados estão ilustrados na figura 21, que mostra a redução da incidência a partir da introdução da vacina, bem como uma estabilização da taxa de incidência (por 100.000 hab.) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 0 a 4 meses, desde 2003.

Figura 21. Taxa de incidência (por 100.000 habitantes-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 0 - 4 meses, Estado de São Paulo, 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP. A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS.

B. 5 – 6 meses de idade.

A tabela 8 mostra que nos anos posteriores à implementação sistemática do programa de vacinação contra Hib a incidência média apresentou uma redução de 87,68%, com intervalo de confiança variando de 69,60 a 95,01%, em relação à média dos três anos anteriores à efetivação do programa. Resultado análogo é dado pela avaliação do Risco Relativo, em que a não vacinação se mostra como fator de risco, pois apresenta RR de 8,12 com intervalo de confiança de 3,29 a 20,04.

Tabela 8. Medidas de impacto da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 5 a 6 meses – Estado de São Paulo.

	Estimativa	LI	LS
RR	8,12	3,29	20,04
%ΔInc	87,68	69,60	95,01

Desse modo, constata-se que a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser fator de proteção para a faixa etária de 5 a 6 meses no Estado de São

Paulo. Estes resultados são apontados na figura 22, que mostra a redução da incidência a partir da introdução da vacina e uma estabilização do coeficiente de incidência (por 100.000 hab.) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 5 a 6 meses, a partir de 2002.

Figura 22. Taxa de incidência (por 100.000 h) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 5 - 6 meses – Estado de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP.
A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS.

C- Impacto direto (7 – 23 meses de idade – adequadamente vacinada)

A tabela 9 mostra que nos anos posteriores à implementação sistemática do programa de vacinação contra Hib a incidência média apresentou uma redução de 95,11%, com intervalo de confiança variando de 66,43 a 99,29%, em relação à média dos três anos anteriores à execução do programa. Resultado análogo é dado pela avaliação do Risco Relativo, em que a não vacinação se mostra como fator de risco, pois apresenta RR de 20,43 com intervalo de confiança de 2,98 a 140,16.

Tabela 9. Medidas de impacto da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 7 - 23 meses – Estado de São Paulo.

	Estimativa	LI	LS
RR	20,43	2,98	140,16
%ΔInc	95,11	66,43	99,29

Portanto, constata-se que a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser fator de proteção para a faixa etária de 7 - 23 meses no Estado de São Paulo. Estes resultados são explicitados na figura 23, que mostra a redução da incidência a partir da introdução da vacina, bem como uma estabilização da taxa de incidência (por 100.000 hab.) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 7 - 23 meses, de 2001 a 2009.

Figura 23. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 7 - 23 meses – Estado de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP.

A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS.

D- 24 – 59 meses (tendência de duração de proteção- sem dose de reforço)

A tabela 10 mostra que nos anos posteriores à implementação sistemática do programa de vacinação contra Hib a incidência média apresentou uma redução de 66,77%, com intervalo de confiança variando de -174,41 a 95,73%, em relação à média dos três anos anteriores à efetuação do programa. Resultado análogo é dado pela avaliação do Risco Relativo, em que a não vacinação não pode ser interpretada como fator de risco, pois apesar de apresentar RR de 4,31, o intervalo de confiança (0,31 - 59,18) contém o valor um, ou seja, uma faixa da margem de confiança é interpretada como fator de proteção.

Tabela 10. Medidas de impacto da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 24 – 59 meses – Estado de São Paulo.

	Estimativa	LI	LS
RR	4,31	0,31	59,18
%ΔInc	65,77	-174,41	95,73

No entanto, não se pode afirmar que a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b seja fator de proteção para a faixa etária de 24 – 59 meses no Estado de São Paulo. Ressalta-se que os resultados são de natureza estatística, não sendo conclusivos provavelmente em função dos resultados absolutos. Neste sentido, a figura 24 mostra a redução da incidência a partir da introdução da vacina, bem como uma estabilização do coeficiente de incidência (por 100.000 h) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 24 – 59 meses, de 2002 a 2009.

Figura 24: Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 24 – 59 meses – Estado de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP
A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS

E- Impacto global (menores de cinco anos).

A tabela 11 mostra que nos anos posteriores a implementação sistemática do programa de vacinação contra Hib a incidência média apresentou uma redução de 88,19%, com intervalo de confiança variando de 26,58 a 98,10%, em relação à média dos três anos anteriores à instalação do programa. Resultado análogo é dado pela avaliação do Risco Relativo, em que a não vacinação se mostra como fator de risco, pois apresenta RR de 8,47 com intervalo de confiança de 1,36 a 52,62.

Tabela 11. Medidas de impacto da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária dos menores de cinco anos – Estado de São Paulo.

	Estimativa	LI	LS
RR	8,47	1,36	52,62
%ΔInc	88,19	26,58	98,10

Portanto, evidencia-se que a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser fator de proteção para a faixa etária dos menores de cinco anos no Estado de São Paulo. Estes resultados estão ilustrados na figura 25, que mostra a redução da incidência a partir da introdução da vacina, assim como uma estabilização do coeficiente de incidência (por 100.000 hab.) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária dos menores de cinco anos, de 2001 a 2009.

Figura 25. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária dos menores de cinco anos – Estado de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP

A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS

5.7.2 MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

A – 0 – 4 meses (impacto indireto).

A tabela 12 mostra que nos anos posteriores à implementação sistemática do programa de vacinação contra Hib a incidência média apresentou uma redução de 87,84%, com intervalo de confiança variando de 42,86 a 97,41%, em relação a média dos três anos anteriores à execução do programa. Resultado análogo é dado pela avaliação do Risco Relativo, em que a não vacinação se mostra como fator de risco, pois apresenta RR de 8,22 com intervalo de confiança de 1,75 a 38,63.

Tabela 12. Medidas de impacto da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa de 0 a 4 meses – Município de São Paulo.

	Estimativa	LI	LS
RR	8,22	1,75	38,63
%ΔInc	87,84	42,86	97,41

Portanto, constata-se que a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser fator de proteção para a faixa etária de 0 a 4 meses no Município de São Paulo. Estes resultados estão ilustrados na figura 26, que mostra a redução da incidência a partir da introdução da vacina, assim como uma estabilização do coeficiente de incidência (por 100.000 hab.) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 0 a 4 meses, desde 2003.

Figura 26 Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 0 a 4 meses – Município de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP
A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS

B – 5 – 6 meses

A tabela 13 evidencia que nos anos posteriores à implementação sistemática do programa de vacinação contra Hib a incidência média apresentou uma redução de 88,89%, com intervalo de confiança variando de 73,43 a 95,35%, em relação à média do três anos anteriores à efetivação do programa. Resultado análogo é dado pela avaliação do Risco Relativo, em que a não vacinação se mostra como fator de risco, pois apresenta RR de 9,00 com intervalo de confiança de 3,76 a 21,52.

Tabela 13. Medidas de impacto da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 5 a 6 meses – Município de São Paulo.

	Estimativa	LI	LS
RR	9,00	3,76	21,52
%ΔInc	88,89	73,43	95,35

Portanto, verifica-se que a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser fator de proteção para a faixa etária de 5 a 6 meses no Município de São Paulo. Estes resultados são ilustrados na figura 27, que mostra a redução da incidência a partir da introdução da vacina, bem como uma estabilização do coeficiente de incidência (por 100.000 hab.) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 5 a 6 meses, no período de 2001- 2009.

Figura 27. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por Hib na faixa etária de 5 a 6 meses – Município de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP
A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS

C-7 – 23 meses (impacto direto)

A tabela 14 mostra que nos anos subsequentes à implementação sistemática do programa de vacinação contra Hib a incidência média apresentou uma redução de 95,91%, com intervalo de confiança variando de 70,63 a 99,43%, em relação à média do três anos anteriores à efetuação do programa. Resultado análogo é dado pela avaliação do Risco Relativo, em que a não vacinação se mostra como fator de risco, pois apresenta RR de 46,52 com intervalo de confiança de 3,06 a 706,91.

Tabela 14. Medidas de impacto da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa de 7 a 23 meses – Município de São Paulo.

	Estimativa	LI	LS
RR	46,52	3,06	706,91
%ΔInc	95,91	70,63	99,43

Portanto, evidencia-se que a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser fator de proteção para a faixa etária de 7 a 23 meses no Município de São Paulo. Estes resultados são ilustrados na figura 28, que demonstra a redução da incidência desde a introdução da vacina, bem como uma estabilização do coeficiente de incidência (por 100.000 hab.) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 7 a 23 meses, a partir de 2001-2003.

Figura 28. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 7 a 23 meses – Município de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP
A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS

D-24 - 59 meses (tendência de duração de proteção sem dose de reforço)

A tabela 15 mostra que nos anos posteriores à implementação sistemática do programa de vacinação contra Hib a incidência média apresentou uma redução de 57,20%, com intervalo de confiança variando de -202,04 a 93,94%, em relação à média do três anos anteriores à execução do programa. Resultado análogo é dado pela avaliação do Risco Relativo, em que a não vacinação não pode ser interpretada como fator de risco, pois apesar de apresentar o RR de 3,05, o intervalo de confiança (0,30 - 31,46) contém o valor um, ou seja, uma faixa da margem de confiança é interpretada como fator de proteção.

Tabela 15. Medidas de impacto da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 24- 59 meses – Município de São Paulo.

	Estimativa	LI	LS
RR	3,05	0,30	31,46
% Δ Inc	57,20	-202,04	93,94

No entanto, não se pode afirmar que a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b seja fator de proteção para a faixa etária de 2 a 4 anos no Município de São Paulo. Ressalta-se que os resultados são de natureza estatística, não sendo conclusivos provavelmente em função dos resultados absolutos. Neste sentido, a figura 29 mostra redução da incidência a partir da introdução da vacina, bem como uma estabilização do coeficiente de incidência (por 100.000 hab.) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 2 a 4 ano e com início em 2003.

Figura 29. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de 24 – 59 meses – Município de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP
A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS

E- Menores de cinco anos (impacto global)

A tabela 16 evidencia que nos anos posteriores à implementação sistemática do programa de vacinação contra Hib a incidência média apresentou uma redução de 91,06%, com intervalo de confiança variando de 33,99 a 98,79%, em relação à média dos três anos anteriores à instalação do programa. Resultado análogo é dado pela avaliação do Risco Relativo, em que a não vacinação se mostra como fator de risco, pois apresenta RR de 11,19 com intervalo de confiança de 1,51 a 82,63.

Tabela 16. Medidas de impacto da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária dos menores de cinco anos – Município de São Paulo.

	Estimativa	LI	LS
RR	11,19	1,51	82,63
%ΔInc	91,06	33,99	98,79

Portanto, constata-se que a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b deve ser fator de proteção para a faixa etária menor que cinco anos no Município de São Paulo. Estes resultados são ilustrados na figura 30, que mostra a redução da incidência desde a introdução da vacina, bem como uma estabilização da taxa de incidência (por 100.000 hab.) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária dos menores de cinco anos a partir de 2001.

Figura 30. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b na faixa etária de menores de cinco anos – Município de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP
A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS

5.8 SÉRIES TEMPORAIS

As figuras 31 e 32 apresentam as séries temporais avaliadas na mesma escala com o intuito de obter uma visão global da evolução da incidência (por 100.000 hab.) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b, por faixa etária, no Estado de São Paulo e Município de São Paulo entre 1996 e 2009.

Figura 31. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b por faixa etária – Estado de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP
A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS

Figura 32. Taxa de incidência (por 100.000 hab-ano) de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b por faixa etária – Município de São Paulo – 1996 a 2009.

Fonte: (1996 – 1997): Sistema de Vigilância Epidemiológica (SVE) – SES/SP
A partir de 1998: SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – MS

Após a introdução da vacina contra o Hib em 1999, as taxas de incidência de meningites por Hib declinaram de forma sustentável nos períodos analisados. A incidência de meningites por Hib durante o período pós-vacinal variou de $4,02/10^5$ - $1,68/10^5$ nos menores de um ano, e de $1,43/10^5$ – $1,01/10^5$ nos menores de cinco anos no ESP e MSP, respectivamente. Os dados de vigilância das meningites mostram que os casos de meningites por Hib continuam ocorrendo, porém em níveis baixos, ao longo de 10 anos após a introdução do esquema de três doses da vacina conjugada específica.

Na tabela 17, apresenta-se um resumo comparativo entre as taxas de incidência específicas por faixa etária de meningites por Hib no ESP e MSP, assim como o percentual de redução da carga da doença, os RR e respectivos IC referentes às eras pré- vacinal e pós-vacinal.

Tabela 17. Comparação entre taxas de incidência(100.000 hab-ano) específica por idade de meningites por Hib, % de redução e RR durante os períodos pré (*baseline*) e pós-vacinal(estudo), Estado de São Paulo e Município de São Paulo.

ÁREA DE VIGILÂNCIA	Baseline	Estudo		
FAIXAS ETÁRIAS	TAXA/100.000	TAXA/100.000	% REDUÇÃO[IC 95%]	RR [IC 95%]
ESTADO DE SÃO PAULO			LI - LS	LI - LS
0 - 4 meses	Vac.incompleta	Impacto Indireto	71,86% [22,74 - 89,75]	3,55 [1,29 - 9,75]
7 - 23 meses	Vac.adequada	Impacto Direto	95,11% [66,43 - 99,29]	20,43 [2,98-140,16]
< 1 ano	n= 184; 30,56	n= 26; 4,02		
24 - 59 meses	Sem reforço	Tendência proteção	65,77% [-174,41 - 95,73]	4,31 [0,31 - 59,18]
0 - 59 meses		Impacto Global	88,19% [26,58 - 98,10]	8,47 [1,36 - 52,62]
< 5 anos	n= 330; 10,97	n= 47; 1,43		
MUNICÍPIO DE SÃO PAULO				
0 - 4 meses	Vac.incompleta	Impacto Indireto	87,84% [42,86 - 97,41]	8,22 [1,75 - 38,63]
7 - 23 meses	Vac.adequada	Impacto Direto	95,91% [70,63 - 99,43]	46,52[3,06 - 706,91]
< 1 ano	n= 52; 32,06	n= 3; 1,68		
24 - 59 meses	Sem reforço	Tendência proteção	57,20% [-202,04 - 93,94]	3,05[0,30 - 31,46]
0 - 59 meses		Impacto Global	91,06% [33,99 - 98,79]	11,19[1,51 - 82,63]
< 5 anos	n= 95; 11,91	n= 9; 1,01		

Fonte: SVE(1996 -1997)/SES-SP; Sinan(1998 - 2003).

Nota:

IC= Intervalo de Confiança; RR= Risco Relativo.

6. DISCUSSÃO

Em 2002, a OMS concordou com uma avaliação para comparar tendências referentes à meningite por Hib em países da América Latina, que utilizavam o esquema de três doses para vacinação contra o Hib com e sem dose de reforço (*booster*) no segundo ano de vida. O protocolo utilizado (“Propuesta para una evaluación sistemática del impacto de los programas de vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), en países Latinoamericanos”) foi desenvolvido pela Dra Rosanna Lagos, coordenado pela OPAS e referendado pela OMS (OPAS, 2000).

Na época, foram selecionados dois países que utilizavam o esquema de três doses sem dose *booster* (Chile e Colômbia) e dois países que usavam o esquema primário de três doses com uma dose de reforço no segundo ano de vida (Argentina e Uruguai). Para avaliar o impacto potencial do uso dos dois esquemas foram utilizados dados de vigilância para comparar tendências da meningite por Hib em crianças menores de cinco anos nos quatro países (GARCIA *et al.*, 2012).

O presente estudo utilizou a metodologia definida no protocolo referendado pela OPAS/OMS, no que concerne ao componente epidemiológico e foi adaptado às condições locais, fornecendo evidências de base populacional sobre a incorporação da vacina contra o Hib e o impacto da carga da doença no estado, nas eras pré e pós-vacinal.

A maioria dos casos confirmados de meningites por Hib foi confirmada pela cultura, considerada padrão ouro, em contrapartida outros critérios diagnósticos foram adicionados ao estudo, pois constam das diretrizes e instruções normativas nacional e estadual.

As taxas de incidência mensais de meningites por Hib apresentaram redução expressiva quando comparados os triênios relativos às eras pré-vacinal e pós-vacinal, de forma equitativa no estado e município de São Paulo.

No período pré-vacinal, as maiores taxas de incidência de meningites por Hib no estado registraram-se em menores de um ano, seguida da faixa etária de 1-4 anos e, observadas também em outros países da América Latina e Caribe. Após a introdução da vacina conjugada Hib, observou-se um declínio acentuado na incidência dos casos nos menores de cinco anos e de forma expressiva nos

menores de um ano, no estado e município de São Paulo. Constatação semelhante verificou-se em países que utilizavam esquemas vacinais semelhantes e diferenciados.

Em estudo publicado recentemente, a análise dos dados de vigilância da meningite dos quatro países latino-americanos mostrou redução significativa na incidência de meningite por Hib por 6 - 10 anos, após a introdução da vacina com ou sem dose de reforço. Nos dois países (Colômbia e Chile) que não utilizaram a dose *booster*, coberturas vacinais altas com o esquema de três doses sustentaram taxas baixas de incidência entre crianças menores de cinco anos, durante pelo menos 6-9 anos após a vacinação. Vale ressaltar que não houve relatos de aumento da incidência de doença invasiva por Hib desde o período analisado nestes países ou de outros da América Latina (GARCIA *et al.*, 2012).

A análise dos dados de vigilância das meningites por Hib no Estado de São Paulo e no Município de São Paulo evidenciou redução significativa da incidência e da mortalidade das meningites por Hib nos menores de cinco anos, após a introdução da vacina conjugada Hib, com evidência de sustentabilidade ao longo de 10 anos após a implantação da modalidade programática de três doses primárias.

Cumprе assinalar que não houve diferenças significativas quando se procedeu a análise dos dados de incidência e mortalidade comparados por gênero.

Quanto à situação vacinal dos casos confirmados de meningites por Hib, a despeito de um contingente importante de casos sem o registro do *status* vacinal, pode-se inferir que o percentual maior de casos confirmados em vacinados concentrou-se na faixa etária de 1-4 anos, não elegível para vacinação, de forma análoga no ESP e MSP. Entretanto, houve registro da ocorrência de casos de meningites por Hib em coortes elegíveis para vacinação.

Em cenários com cobertura vacinal alta e vigilância adequada para doença invasiva por Hib, alguns casos em crianças com esquema de vacinação completa são esperados. No entanto, caso ocorra deslocamento da suscetibilidade para faixas etárias maiores, doses de reforço poderão ser necessárias para prevenir a doença em crianças maiores (GARCIA *et al.*, 2012)

Em observância à distribuição das frequências relativas e absolutas dos isolados de Hi, nos menores de cinco anos, no período pré-vacinal houve predominância em sua totalidade do Hi sorotipo b e dos biotipos I e II, no estado e no município de São Paulo, em conformidade com a literatura específica disponível.

Comparando-se com os dados relativos ao período pós-vacinal, mostrou-se uma diminuição considerável do número de Hib isolados, sendo que, a partir do primeiro triênio após a implantação da vacina conjugada Hib, houve crescimento gradual na identificação dos sorotipos Hia e HiNT, mas sem evidência de substituição fenotípica.

Considerando a totalidade das cepas de Hi isoladas no estado (n= 471), no período de 1996-2009 em menores de cinco anos, que corresponde a 27% dos casos confirmados de meningites por Hib, cumpre destacar alguns fatores imbricados e possivelmente responsáveis pelo número relativamente baixo de cepas isoladas, ou seja, a prática da vigilância é passiva; a notificação dos casos é maior que o número das cepas recebidas, traduzindo dificuldades na coleta adequada das amostras biológicas e efetivação dos fluxos de encaminhamento das amostras ao laboratório de referência; a terceirização dos laboratórios na rede pública com rotatividade de recursos humanos; uso de antibioticoterapia prévia; possibilidade de confirmação indireta por outros critérios e a hemocultura praticada em menor escala.

Desse modo, o fortalecimento das ações programáticas com investimento permanente nos diferentes setores envolvidos (vigilância, assistência e laboratório) e com revisão de práticas revestem-se de importância fundamental para a garantia e sustentabilidade das ações, agregando valor e robustez às organizações setoriais e estimulando parcerias.

Os estudos de vigilância de base laboratorial descrevem que a maioria dos isolados de Hi no Brasil é obtida do LCR (80%-90%). Este fato pode estar associado ao uso de antibioticoterapia em larga escala ou à dificuldade de isolamento da bactéria em outros sítios orgânicos. Verifica-se neste estudo uma incidência gradualmente crescente de meningite por Hia em crianças menores de um ano e por HiNT na faixa etária de 1-4 anos e nos maiores de 15 anos(ZANELLA *et al.*, 2011).

No estado, a distribuição espacial dos casos confirmados de meningites por Hib, em menores de cinco anos, mostrou-se heterogênea consoante os períodos analisados.

De maneira geral, nos períodos pré e pós-vacinal observou-se que os indicadores de magnitude da doença com maior expressividade em grande parte situou-se em áreas periféricas, limítrofes e em conurbação, configurando a dificuldade e complexidade no acesso e na equidade das ações e linhas de cuidado em saúde.

Na era pós-vacinal, a incidência das meningites por Hib apresentou uma redução expressiva no ESP e no MSP, relacionada ao impacto direto nos menores de 7 - 23 meses, elegíveis à vacinação com esquema completo. Enquanto que a não vacinação caracterizou-se como fator de risco significativo na população exposta.

O impacto indireto observado na população com vacinação inadequada (0 - 4 meses) alcançou um percentual menor no ESP, comparativamente ao MSP, porém a não vacinação se configura como excesso de risco para a população exposta.

A avaliação do impacto global da vacinação contra o Hib no ESP e no MSP, observado nos menores de cinco anos, foi considerado significativo. Aqui, também, a não vacinação se mostra como fator de risco excessivo para a coorte considerada.

Em contrapartida, na faixa etária de 24 - 59 meses, isto é, sem dose de reforço, o percentual de redução dos casos foi maior no ESP em relação ao MSP, em torno de dez pontos percentuais. Entretanto, não foi possível assegurar que a vacina seja fator de proteção para esta faixa de idade.

Em todas as descrições e análises das avaliações do impacto objetivadas neste estudo mostra-se a tendência da estabilização das taxas de incidência ao longo de dez anos de implantação da vacinação contra o Hib.

Ainda em referência ao estudo latino-americano, pode-se inferir que a dose de reforço afigurou-se desnecessária para manter o efetivo controle da meningite por Hib durante vários anos, contudo os resultados devem ser interpretados com cautela. Embora a incidência dos casos de meningite por Hib tenha declinado significativamente em todos os países após a introdução da vacina conjugada contra o Hib, a baixa incidência na era pré-vacinal na Colômbia, comparativamente às taxas em outros países, provavelmente refletiu diferenças na sensibilidade da vigilância de doença invasiva por Hib, ao invés de diferenças geográficas.

Estudos adicionais sobre a necessidade de dose *booster* em países em desenvolvimento justificam-se, principalmente em populações com prevalência alta de HIV e em regiões geográficas com diferentes padrões de comportamento da doença invasiva por Hib (GARCIA *et al.*, 2012).

Os indicadores apresentados neste estudo denotam uma das experiências mais exitosas dos programas de imunização nacional e estadual. Portanto, a manutenção das ações incorporadas ao sistema constitui um desafio instigante e que faz da pesquisa um instrumento permanente.

O interesse sobre o uso do esquema de três doses de vacinação contra o Hib sem a dose de reforço para o controle a longo prazo da doença invasiva por Hib, aumentou depois do recrudescimento da doença no Reino Unido e na Holanda, após vários anos da introdução da vacina. Um conjunto singular de circunstâncias pode ter contribuído para a reemergência da doença naquelas regiões (McVERNON *et al.*, 2003; JOHNSON *et al.*, 2006; HEATH e McVERNON, 2002).

O Reino Unido introduziu a vacina em 1992 com esquema acelerado de três doses (2, 3 e 4 meses de idade). Uma campanha de vacinação (*catch-up*) foi conduzida entre as crianças de 12 - 48 meses de idade, determinando um acentuado declínio dos casos de doença invasiva por Hib (HEATH e McVERNON, 2002). Na Holanda, um aumento na incidência da doença invasiva por Hib foi observado após nove anos de utilização do esquema de três doses (RIJKERS *et al.*, 2003).

Por outro lado, dos quatro países da América Latina que participaram da avaliação do impacto da vacinação contra o Hib, somente o Uruguai efetivou vacinação maciça (*catch-up*) em crianças maiores (GARCIA, 2012).

No Reino Unido, uma falta temporária da vacina combinada DPwT- Hib (difteria, pertussis de células inteiras e tétano - Hib), levou as crianças receberem uma vacina menos imunogênica – DPaT-Hib (pertussis acelular) (ESKOLA, 1999). A carência da dose de reforço pode ter levado ao aumento da colonização pelo Hib.

Os quatro países latino-americanos que participaram da avaliação do impacto da vacinação usaram a formulação da vacina combinada contendo antígenos de pertussis de células inteiras (DPwT) durante todo o período analisado (GARCIA, 2012).

À semelhança dos países elencados na América do Sul, a avaliação do impacto desta categoria programática no ESP e MSP, nos triênios analisados, também utilizaram a formulação da vacina combinada DPwT

Interessante assinalar que taxas de incidência alta de doença invasiva por Hib têm sido observadas em países que não utilizaram a formulação da vacina contendo o componente pertussis-acelular (DPaT). Este fato sugere que doses de reforço podem ser necessárias, independente da formulação da vacina, para manter uma imunidade em longo prazo e sustentar níveis baixos da doença invasiva por Hib durante um período maior após vacinação (HOWIE *et al.*, 2007).

No Reino Unido, a diminuição da imunidade seguida de níveis baixos de transmissão contribuiu para aumentar a suscetibilidade em todas as faixas etárias (KELLY, MOXON e POLLARD, 2004). Houve acometimento de crianças menores que utilizaram o esquema primário de três doses, de adolescentes e adultos que nunca haviam sido vacinados. Seguiu-se a introdução da dose *booster* e vacinação maciça para crianças maiores de um ano de idade, e a doença invasiva por Hib declinou novamente para níveis mais baixos (TROTTER, RAMSAY e SLACK, 2003).

O esquema primário de três doses sem a dose de reforço utilizado na Gambia manteve de forma exitosa incidência baixa de doença invasiva por Hib entre crianças menores por mais de 10 anos, após a introdução da vacina. Entretanto, casos em crianças maiores e falhas vacinais foram identificados na mesma população, demonstrando que as crianças ainda permanecem expostas ao Hib (HOWIE *et al.*, 2007).

Nos EUA, desde a introdução da vacina (1985 e 1990), a incidência da doença invasiva por Hib entre crianças menores de cinco anos de idade declinou em 99%. Em resposta a uma oferta limitada da vacina, ocorrida em 2007, as doses de reforço da Hib foram adiadas para 18 meses (ADAMS *et al.*, 1993; BISGARD *et al.*, 1998; BRIERE *et al.*, 2012).

Em estudo de revisão publicado recentemente, evidenciou-se que nos períodos de 1998 a 2007 (pré falta da vacina) e 2008 a 2009 (pós falta da vacina), a incidência média de doença invasiva por Hib nos EUA foi $0,2/10^5$ e $0,18/10^5$, respectivamente e não houve diferença significativa na incidência dos casos por faixa etária, sexo ou raça. Entre os casos, em ambos os períodos, a maioria era não vacinado ou muito jovem para receber a vacina. Os dados mostraram que o adiamento da dose de reforço não teve um impacto significativo sobre a carga de doença invasiva por Hib em crianças menores de cinco anos de idade (BRIERE *et al.*, 2012).

A vigilância contínua e os dados de sorotipagem são importantes para monitorar as mudanças na incidência da doença invasiva por Hib, especialmente durante situações especiais em que se necessite de adiamentos de vacina (BRIERE *et al.*, 2012).

A experiência do Reino Unido sugere que as taxas de doença invasiva por Hib aumentam após períodos prolongados sem dose de reforço. Dessa forma, sete anos após a introdução da série primária de três doses contra o Hib sem a dose

booster, verificaram-se taxas aumentadas de doença invasiva por Hib em crianças vacinadas, tendo declinado após a recomendação da dose de reforço (TROTTER *et al.*, 2003; LADHANI *et al.*, 2008).

No ESP e MSP, observam-se coberturas vacinais elevadas no período analisado, embora a homogeneidade média (67%) não tenha atingido a meta preconizada de 70%. No período pós-vacinal, detectaram-se casos confirmados de meningites por Hib em coorte vacinada, que sugerem falhas primárias ou secundárias.

As coberturas vacinais altas fornecem proteção contra o aumento rápido de doença por Hib. A vacina proporciona uma diminuição na colonização da orofaringe entre crianças vacinadas e não vacinadas, reduzindo o risco de transmissão da doença (TAKALA *et al.*, 1991; BARBOUR *et al.*, 1995; BARBOUR, 1996).

A eficácia da vacina contra o Hib é alta, com uma variação de 93% a 100% após a série primária de três doses, e a doença invasiva por Hib é rara após vacinação completa (três doses) e dose de reforço (falha vacinal) (HEATH *et al.*, 2000; LADHANI *et al.*, 2010).

Entre 1996 e 2001, a vigilância em falha vacinal conduzida em Israel, Austrália e 10 países europeus identificou 330 casos de doença invasiva por Hib em crianças que tinham completado a série primária de três doses e somente 34 casos em crianças que tinham recebido a série de três doses e a dose de reforço, ilustrando a importância da vacinação completa para a prevenção da doença (LADHANI *et al.*, 2010).

De modo geral, a despeito de coberturas vacinais altas e prevalência baixa de portadores em crianças, a doença invasiva por Hib ainda ocorre sugerindo circulação continuada do agente, embora em níveis muito baixos.

Estudo recente de revisão sistemática e meta-análise de dados observacionais sobre efetividade das vacinas contra o Hib, administradas de acordo com esquemas variados, concluiu que os dados sugerem duas doses ou mais da vacina contra o Hib e que estas são necessárias para uma efetividade alta, mas não favorecem fortemente qualquer esquema em particular (JACKSON *et al.*, 2013).

O uso da vacina conjugada contra o Hib em escala populacional tem sido eficiente e eficaz. Todavia, eventuais mudanças no esquema vacinal poderão ser necessárias para a manutenção do controle efetivo da doença invasiva por Hib, em diferentes cenários que possam advir.

Uma dose de reforço pode ser benéfica, porém mais dados sobre o nível e duração da imunidade após a vacinação primária, e sobre o efeito de *boosters* em instantes diferentes seriam úteis para potencializar o momento de um reforço (JACKSON *et al.*, 2013).

Uma vez que o homem constitui seu único reservatório (Hib), a eliminação da doença é teoricamente possível, notadamente em países com coberturas vacinais altas e homogêneas.

A avaliação do impacto alcançado com a implantação da vacina conjugada contra o Hib no Estado de São Paulo e capital, dez anos após a introdução do esquema de vacinação adotado exclusivamente com uma série primária durante o primeiro semestre de vida e sem dose de reforço, identifica evidência de efetividade desta ação programática.

De forma sistematizada, pode-se inferir as vantagens práticas e econômicas a favor da imunização com três doses primárias da vacina contra o Hib. Os estudos de farmacoeconomia aplicados em saúde pública vêm fortalecer cada vez mais a tomada de decisão por parte dos gestores, no sentido de assegurar maior eficiência na alocação de recursos no setor da saúde.

Os dados de vigilância incluídos na presente avaliação estão sujeitos às limitações. De maneira geral, avaliações da necessidade de doses de reforço devem incluir dados de todas as síndromes invasivas (pneumonia, sepse, etc.) e não somente meningite. A meningite representa uma parcela das doenças invasivas por Hib, sendo mais frequente no primeiro ano de vida (WATT *et al.*, 2009).

As síndromes que ocorrem após o primeiro ano de vida podem depender mais das doses de reforço e, portanto, apresentam parâmetros mais acurados para avaliações.

O antecedente de histórico vacinal dos casos é de extrema utilidade, no intuito de distinguir entre falha vacinal e oportunidades perdidas. No entanto, neste estudo este aspecto foi analisado com certo grau de dificuldade, pois havia vários casos sem registro de informação sobre a situação vacinal no sistema, e, pelo tempo decorrido de análise, a recaptura dos dados apresentava grau de complexidade maior, acrescida de número amostral pequeno para inferências e acurácia estatísticas.

Da mesma forma, uma vigilância de base laboratorial bem estabelecida (sorotipagem e biotipagem) e com fluxos estruturados constituem elementos

fundamentais para o monitoramento regular de eventual substituição de fenótipos circulantes.

Por conseguinte, as estimativas administrativas de cobertura são convenientes e oportunas, mas podem superestimar ou subestimar as coberturas; pode haver imprecisões no numerador (doses administradas) ou no denominador (dados do censo), que suscitam a realização de inquéritos muitas vezes dispendiosos e inadequados.

As lições aprendidas com as experiências de diversos países com a utilização de diferentes esquemas de vacinação com a vacina conjugada contra o Hib, e o advento das vacinas conjugadas contra o meningococo e o pneumococo – indicadas também no primeiro ano de vida da criança e capazes de induzir excelente memória imunológica – incrementam as expectativas em torno do potencial impacto a ser observado no perfil epidemiológico global destes agravos nos próximos anos.

No entanto, a possibilidade do recrudescimento de casos com doença invasiva por Hib tem despertado interesse e mobilizado vários pesquisadores na busca incessante das possíveis explicações para esses eventos, bem como na identificação de medidas a serem implementadas para evitar a reemergência da doença em nível global.

Em suma, trata-se de um estudo com base em dados secundários com as limitações inerentes ao processo, no que se referem à coleta e qualificação das variáveis (associação) relacionadas à exposição e ao desfecho e com unidade de análise representada por grupos populacionais.

Contudo, pode ser utilizado para a avaliação de impacto de programas ou políticas públicas implementadas no âmbito global.

7. CONCLUSÕES

Os elementos aqui descritos e analisados a respeito da avaliação dos impactos global, direto, indireto e da tendência de duração da proteção do programa de vacinação contra o Hib no estado de São Paulo e município de São Paulo, com base nos dados de vigilância epidemiológica e laboratorial das meningites, nos períodos considerados, permitem concluir que:

- a introdução da vacina conjugada contra o Hib como modalidade programática de rotina evidenciou um impacto global significativo na incidência de casos de meningites por Hib, em menores de cinco anos de idade, com uma variação percentual de 88,19%(IC:26,58 - 98,10%) no ESP e de 91,06%(IC:33,99 - 98,79%) no MSP, nos períodos analisados;

- o impacto direto observado nos menores de 7-23 meses, adequadamente vacinados, mostrou um percentual de redução expressivo de casos de meningites por Hib da ordem de 95,11% e 95,91% no ESP e MSP, respectivamente;

- o impacto indireto analisado nos menores de 0-4 meses, incompletamente vacinados, denotou uma redução importante de casos de meningites por Hib de 71,86% no ESP e de 87,84% no MSP;

- a tendência de duração da proteção delimitada na faixa etária de 24-59 meses, sem dose de reforço, apontou um percentual de redução de casos de meningites por Hib de 65,77% no ESP e 57,20% no MSP;

- observou-se, no ESP e MSP, um declínio notável dos casos de meningite por Hib nos menores de cinco anos, no período de 10 anos analisados após a introdução da vacina conjugada específica, e a sustentabilidade desta estratégia vem sendo mantida com coberturas vacinais altas e sem adição de dose *booster*;

- esta avaliação ilustra a necessidade de manter uma vigilância fortalecida e aprimorada em relação à doença invasiva por Hib em todo o estado, com vistas à permitir avaliações mais robustas do impacto a longo prazo sobre a magnitude e carga da doença;

- sob o ponto de vista efetivo de aplicação prática dos resultados obtidos, estes vêm consolidar a categoria programática das três doses primárias da vacina Hib utilizada no território paulista, em conformidade com políticas públicas distributivas eficientes e seguras.

- por fim, os resultados aqui apresentados poderão contribuir para preencher lacunas existentes quanto à melhor compreensão e clareza em relação ao impacto esperado e à experiência acumulada com avaliações sistemáticas, no sentido da reformulação de políticas públicas de vacinação e manutenção de controle efetivo da doença invasiva por Hib em nível estadual e global.

8. REFERÊNCIAS

- [1] - Adams WG, Deaver KA, Cochi SL *et al.*. Decline of childhood *Haemophilus influenzae type b (Hib)* disease in the Hib vaccine era. *JAMA*, 1993; 269:221-6.
- [2] - Almeida AECC, Marzochi KBF. Infecção por *Haemophilus*. In: Lopes AC, editor. *Tratado de Clínica Médica*. 2.ed. São Paulo: Roc; 2009. p. 4024-4030.
- [3]- American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In: Pickering LK, editor. Red Book: report of the Committee on Infections Diseases, 28.ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
- [4]- Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C *et al.* The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae type b (Hib)*. *J Infect Dis*, 1995; 171: 93-8.
- [5]- Barbour ML. Conjugate vaccines and the carriage of *Haemophilus influenzae type b*. *Emerg Infect Dis*.1996; 2(3):176-182.
- [6]- Barquet N, Aristegui JRC, Sampelayos TH, Fara GM, Vierrucci A, Kattamis C. Hib-Euro Sud'95: The South Exists. *Vaccine*, 1996, v.14, n.17, p. 1569-1572.
- [7] - Bennett JV, Platonov AE, Slack MPE *et al.* *Haemophilus influenzae type b (Hib)* meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. *WHO/V&B/02.18*. October, 2002.
- [8] - Bisgard KM, Kao A, Leake J *et al.* *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. *Emerg Infect Dis*. 1998; 4: 229-37.

- [9] Bokermann S, Zanella RC, Lemos APS *et al.* Evaluation of methodology for serotyping invasive and nasopharyngeal isolates of *Haemophilus influenzae* in the ongoing surveillance in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(12): 5546-50.
- [10] Bouskela MAL, Grisi S, Escobar AMU. Aspectos epidemiológicos da infecção por *Haemophilus influenzae* b. *Rev.Panam.Salud Publica*, 2000, v.7, n.5, p.332-339.
- [11] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- [12].-Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 5, de 21 de fevereiro de 2006. Publicada no DOU nº 38, de 22 de fevereiro de 2006, Pág. 34, Seção 1.
- [13].-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da introdução da vacina pentavalente 2012.
- [14].-Bricks LF, Mendes CMF, Lucarevski BR *et al.* Oropharyngeal colonization by *Haemophilus influenzae* in healthy children from Taubaté (São Paulo), prior to the *Haemophilus influenza* type b vaccination program in Brazil. *Rev Hosp Clín Fac Med S. Paulo*, 2004; 59(5): 236-43.
- [15].-Briere EC, Jackson M, Shah SG, Cohn AC *et al.* *Haemophilus influenza* Type b Disease and Vaccine Booster Dose Deferral, United States, 1998-2009. *Pediatrics*, 2012,130 (3), p.414-420.
- [16].-Campos J, Hernando M, Román F *et al.* Analysis of invasive *Haemophilus influenzae* infections after extensive vaccination against *H. influenzae* type b. *J Clin Microbiol*, 2004; 42: 524-9.

- [17] -Campos J, Román F, Pérez-Vázquez M *et al.* Infection due to *Haemophilus influenzae* serotype E: microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*, 2003; 37(15):841-5.
- [18].-Centers for Disease Control. Continued shortage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugates vaccines and potential implications for Hib surveillance - United States, 2008. *MMWR*, 2008; 57(46); 1252-5.
- [19].-Danovaro-Holliday MC, Garcia S, Quadros C *et al.* Progress in Vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in the Americas. *PLoS Medicine*, 2008; 5:530-6.
- [20].-Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of *Haemophilus influenza* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999;354 (December (9195)):2063-8.
- [21].-Fernandez J, Levine OS, Sanchez J *et al.* Prevention of *Haemophilus influenzae* type b colonization by vaccination: correlation with serum anti-capsular IgG concentration *J Infect Dis*, 2000; 182:1553-6.
- [22].-Forleo-Neto E, de Oliveira CF, Maluf CO *et al.* Decreased point prevalence of *Haemophilus influenzae* type b oropharyngeal colonization by mass immunization of Brazilian children less than 5 years of age with Hib polyribosylribitol phosphate polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in combination with Diphtheria-Tetanus-toxoids-Pertussis vaccine. *J Infect Dis*, 1999; 180:1154-8.

- [23].-Freitas HS, Merchán-Hamann E. Impact of anti-Hib conjugate vaccine on the incidence of *Haemophilus influenzae* meningitis in Brazil's Federal District: results of a three-year follow-up. *Rev Panam Salud Publica*, 2006; 19:33-7.
- [24].-Garcia S, Lagos R, Muñoz A, *et al.* Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b with and without a booster dose on meningitis in four South American countries. *Vaccine* 30, 2012, p. 486-492.
- [25].-Gómez E, Moore A, Sánchez J, Kool J, *et al.* The epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b carriage among infants and young children in Santo Domingo, Dominican Republic. *Pediatr Infect Dis J*, 1998; 17: 782-6
- [26].-Heath PT, McVernom J. The UK vaccine experience. *Arch Dis Child* 2002; 86: 396 - 399.
- [27].-Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, *et al.* Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA*. 2000; 284(18):2334-2340.
- [28].-Howie SR, Antonio M, Akisanya A, Sambou S, Hakeem I, Secka O, *et al.* Re-emergence of *Haemophilus influenzae* type b disease in The Gambia following successful elimination with conjugate Hib vaccine. *Vaccine*. 2007; 25(34):6305-9.
- [29].-Jackson C, Mann A, Mangtani P and Fine P. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b vaccines administered according to various schedules- Systematic Review and Meta-analysis of Observational Data. *Pediatric Infect Dis J*. 2013; 11(32):1261-69.
- [30].-Johnson NG, Ruggeberg JU, Balfour GF, Lee YC, Liddy H, Irving D, *et al.* *Haemophilus influenzae* type b reemergence after combination immunization. *Emerg Infect Dis* 2006;12(june(6)): 937-41.

- [31].-Kaythy H, Eskola J, Peltola H, *et al.* Immunogenicity in infants of a vaccine composed of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide mixed with DPT or conjugated to diphtheria toxoid. *J Infect Dis*, 1987; 155: 100-6.
- [32].-Kelly DF, Moxon ER, Pollard AJ. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Immunology*, 2004; 113:163-74.
- [33].-Kmetzsch CI, Schermann MT, Santana JC *et al.* Occurrence of *Haemophilus influenzae* b meningitis after the implementation of a mass vaccination program. *J Pediatr (Rio J.)*, 2003; 79:530-6.
- [34].-Ladhani S, Slack MP, Heys M *et al.* Fall in *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. *Arch Dis Child*, 2008; 93(8): 665-669.
- [35].-Ladhani S, Heath PT, Slack MP *et al.* Participants of the European Union Invasive Bacterial Infectious Surveillance Network. *Haemophilus influenzae* serotype b conjugate vaccine failure in twelve countries with established national childhood immunization programmes. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16 (7):948-54.
- [36].-Lagos R, Levine O, Avendaño A *et al.* The introduction of routine *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Chile: A framework for evaluating new vaccines in newly industrializing countries. *Pediatr Infect Dis J*, 1998; 17: S150-60.
- [37].-Lagos R, Horwitz I, Toro J *et al.* Large scale post-licensure effectiveness and efficacy trial of PRP-T conjugate vaccine in preventing invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in Chile an infants. *J Ped Infect Dis* 1996; 15: 216-222.

- [38].-Landaverde M, di Fabio JL, Ruocco G *et al.* Introduccion de la vacuna conjugada contra Hib en Chile y Uruguay. *Rev Panam Salud Publica*, 1999; 5(3):200-6.
- [39].-Landgraf IM, Vieira FP. Biotypes and types of *Haemophilus influenzae* from patients with meningitis in the city of São Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol*, 1993; 31:743-5.
- [40].-Ledeboer NA, Doern GV. *Haemophilus*. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th ed. American Society for Microbiology Press, Washington, DC. 2011, p. 588-602.
- [41].-Levine O, Schuchat A, Schwartz B *et al.* Generic protocol for population-based surveillance of *Haemophilus influenzae* type b. *WHO/VRD/GEN/95.05*, January, 1997.
- [42].-Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation and implementation of *Haemophilus influenzae* type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatric Infect Dis J*, 1998; 17:95-103.
- [43].-Makela PH, Kayhty H, Leino T *et al.* Long-term persistence of immunity after immunisation with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Vaccine*, 2003; 2:287-92.
- [44].-McVernon J, Andrews N, Slack MPE, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet* 2003; 361(May (9368)):1521-3.

- [45].-Mendelman PM. *Haemophilus* infections In: Wentworth, BB. Diagnostic Procedures for Bacterial Infections. 7. ed. Washington: American Public Health Association, 1987.cap 16, p.301-316.
- [46].-Millar EV, O'Brien, KL, Levine, OS *et al.* Toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b carriage and disease among high-risk American Indian children. *Am J Public Health*, 2000; 90:1550-4.
- [47].-Miranzi SSC, Moraes SA, Freitas ISM. Impact of the *Haemophilus influenzae* type b vaccination program on Hib meningitis in Brazil. *Cad. Saúde Pública, R. Janeiro*, 2007; 23(7): 1689-95.
- [48].-Nascimento-Carvalho CM & de Andrade ALS. *Haemophilus influenzae* type b vaccination: long-term protection. *J Pediatr (Rio J)*, 2006; 82:S109-14.
- [49].-Nascimento-Carvalho CM & Moreno-Carvalho OA. Etiology of bacterial meningitis among children aged 2-59 months in Salvador, Northeast Brazil, before and after routine use of *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004; 62:250-2.
- [50].-Organización Panamericana de la Salud. Propuesta para una evaluación sistemática del impacto de los programas de vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b (hib), en países Latinoamericanos. Sinopsis del Estudio. OMS/OPAS, 2000.
- [51].-Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b diseases at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Reviews*, 2000; 13:302-17.

- [52].-Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ *et al.* Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis*, 2003; 188: 481-5.
- [53].-Ribeiro GS, Lima JBT, Reis JN *et al.* *Haemophilus influenzae* type b meningitis 5 years after introduction of the *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*, 2007; 25:4420-8.
- [54]. Rijkers GT, Vermeer-de Bondt PE, Spanjaard L, Breukels MA, Sanders EA. Return of *Haemophilus influenzae* type b infections. *Lancet*. 2003;361(9368):1563-4.
- [55].-Robbins JB, Schneerson R, Szu SC and Pozsgay V. Polysaccharide-Protein Conjugate Vaccines. In: Plotkin SA, editor. *History of Vaccine Development*. Springer Science; 2011.p. 91-102.
- [56].-Sampaio Sgambatti de Andrade AL, Guimarães de Andrade J, Turchi Martelli CM *et al.* Effectiveness of *Haemophilus influenzae* b conjugate vaccine on childhood pneumonia: a case-control study in Brazil. *Intern J Epid*. 2004; 33:173-181.
- [57].-Schuchat A, Robinson K, Wenger JD *et al.* Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance team. *N Engl J Med*. 1997; 337:970-6.
- [58].-Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Norma Técnica do Programa de Imunização. 2008, 68p.

- [59].-Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Suplemento da Norma Técnica do Programa de Imunização. 2011, 8p.
- [60].-Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Documento técnico - Vacina combinada DTP/Hib/HB (pentavalente) do Programa de Imunização. 2012, 4p.
- [61].-Shapiro ED, Ward JI. The epidemiology and prevention of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b. *Rev Epidemiol.* 1991; 13:113-39.
- [62].-Sharma A, Kaur R, Ganguly NK, Singh PDA, Chakraborti A. Subtype distribution of *Haemophilus influenza* isolates from North India. *J.Med.Microbiol.* 2002, v.51, p. 399-404.
- [63].-Simões LLP, Andrade ALSS, Laval CA *et al.* Impact of *Haemophilus influenzae* b (Hib) vaccination on meningitis in central Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2004; 38:1-6.
- [64].-Singleton R, Hammitt L, Hennessy T *et al.* The Alaska *Haemophilus influenza* type b experience: lessons in controlling a vaccine-preventable disease. *Pediatrics*, 2006; 118: 421-9.
- [65].-Slack MP, Azzopardi HJ, Hargreaves RM, Ramsay E. Enhanced surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England, 1990 to 1996: impact of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17:204-7.
- [66].-Southern J, McVernon J, Gelb D *et al.* Immunogenicity of a fourth dose of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and antibody

- persistence in young children from the United Kingdom who were primed with acellular or whole-cell Pertussis component-containing Hib combinations in infancy. *Clin Vaccine Immunol.* 2007; 14(10): 1328-33.
- [67].-Standaerd SM, Lefkowitz LB, Horan JM, Hutcheson RH, Schaffner W. The reporting of communicable disease: a controlled study of *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* infections. *Clin Infect Dis.* 1995; 20:30-6.
- [68].-Takala AK, Eskola J, Leinonen M *et al.* Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 1991; 164(5): 982-986.
- [69].-Takemura NS & Andrade SM. *Haemophilus influenzae* type b meningitis in the state of Paraná, Brazil. *J Pediatr (Rio J)*, 2001; 77(5):387-92.
- [70].-Tregnaghi M *et al.* A new DTPw-HB/Hib combination vaccine for primary and booster vaccination of infants in Latin America. *Rev Panam Salud Publica.* 2006;19:179-88.
- [71].-Trotter CL, Ramsay ME, Slack MP. Rising incidence of *Haemophilus influenzae* type b disease in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. *Commun Dis Public Health*, 2003; 6:55-58.
- [72].-Van Alphen L, Caugant DA, Duim B, O'Rourke M, Bowler LD. Differences in genetic diversity of nonencapsulated *Haemophilus influenzae* from various diseases. *Microbiology*, 1997, n.143, p. 1423-1431.
- [73].-Wanggoner-Fountain LA, Hendley JO, Cody EJ *et al.* The emergence of *Haemophilus influenzae* types e and f as significant pathogens. *Clin Infect Dis*, 1995; 21:1322-4.

- [74].-Ward J, Cochi S. *Haemophilus influenzae* Vaccines. In: Plotkin S A, Mortimer, Jr E A editors. *Vaccines*. W.B Saunders Company; 1988.p.300-332.
- [75].-Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, *et al.* Burden of disease caused by *Haemophilus influenza* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374 (9693):903-11.
- [76].-Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C *et al.* Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet*, 2002; 2:25-32.
- [77].-World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b Hib meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case fatality rates. Geneva: WHO, Department of Vaccines and Biologicals; 2002. (WHO/V&B/ 02.18).
- [78].-World Health Organization. Position paper on *Haemophilus influenza* type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81(November(47)):445-52.
- [79].-World Health Organization. Estimates based on Global Burden of Diseases estimate 2008. March 2012. Available at: http://www.who.int/immunization_monitoring/global_immunization. Accessed on october 17, 2013.
- [80].-Zanella RC, Bokermann S, Andrade ALSS, Flannery B, Brandileone MCC. Changes in serotype distribution of *Haemophilus influenzae* meningitis isolates identified through laboratory-based surveillance following routine childhood vaccination against *H.influenzae* type b in Brazil. *Vaccine* 2011;1-6.

APÊNDICES

Apêndice 1. Vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b: meta, número de doses aplicadas, cobertura vacinal (em menores de um ano) e homogeneidade segundo ano*. Estado de São Paulo. 2000 - 2009.

ANO	META	Nº DOSES	COBERTURA %	HOMOGENEIDADE %
2000	731.638	792.410	108,3	80,6
2001	686.533	640.067	93,2	64,0
2002	644.859	619.017	96,0	75,2
2003	615.483	620.358	100,8	71,2
2004	628.008	627.240	99,9	69,6
2005	643.634	620.563	96,4	64,8
2006	634.191	607.240	95,8	65,3
2007	613.242	600.347	97,9	67,6
2008	605.558	584.992	96,6	58,4
2009	607.936	594.377	97,8	71,2

Fonte: API - Divisão de Imunização CVE / População SEADE.

* dados até 05/09/2013.

Apêndice 2. Vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b: meta, número de doses aplicadas, cobertura vacinal (em menores de um ano), segundo ano. Município de São Paulo, 2000 a 2009.

ANO	META	Nº DOSES	COBERTURA %
2000	219.732	225.705	102,7
2001	207.298	174.273	84,1
2002	192.621	163.582	84,9
2003	174.988	172.159	98,4
2004	181.280	176.776	97,5
2005	181.769	174.848	96,2
2006	181.198	168.383	92,9
2007	174.438	167.009	95,7
2008	169.803	164.186	96,7
2009	175.663	167.283	95,2

Fonte: API - Divisão de Imunização CVE / População SEADE

* dados até 05/09/2013.

Apêndice 3. Meningites por *Haemophilus influenzae b*: casos, coeficientes de incidência(por 100.000 hab.) e porcentagens segundo faixa etária, Estado de São Paulo, 1996 a 2009.

ANO		1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
F. ETÁRIA															
< 1a	C	189	176	187	189	51	32	25	21	12	11	20	15	6	9
	COEF	32,0	29,2	30,5	30,4	8,1	5,0	3,9	3,2	1,8	1,6	2,9	2,4	1,0	1,6
	%	52,6	51,8	45,0	45,3	35,9	33,0	37,3	35,0	26,1	35,5	43,5	44,1	19,4	25,7
1-4a	C	125	139	175	181	68	30	20	13	13	4	12	9	8	10
	COEF	5,3	5,8	7,2	7,3	2,6	1,1	0,8	0,5	0,5	0,1	0,4	0,3	0,3	0,4
	%	34,8	40,9	42,1	43,4	47,9	30,9	29,9	21,7	28,3	12,9	26,1	26,5	25,8	28,6
<5a	C	314	315	362	370	119	62	45	34	25	15	32	24	14	19
	COEF	10,6	10,5	11,8	11,9	3,7	1,9	1,4	1,0	0,7	0,4	0,9	0,7	0,5	0,6
	%	87,5	92,6	87,0	88,7	83,8	63,9	67,2	56,7	54,3	48,4	69,6	70,6	45,2	54,3
>=5a	C	45	25	54	47	23	35	22	26	21	16	14	10	17	16
	COEF	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	%	12,5	7,4	13,0	11,3	16,2	36,1	32,8	43,3	45,7	51,6	30,4	29,4	54,8	45,7
TOTA	C	359	340	416	417	142	97	67	60	46	31	46	34	31	35
	COEF	1,1	1,0	1,2	1,2	0,4	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fonte: SVE (96/97) e Sinan(1998-2009)/ D.D.T.Respiratória/CVE / CCD /SES-SP

Notas:

Fontes: POPULAÇÕES

1996: IBGE - Contagem Populacional

1997-1999, 2001-2006: IBGE - Estimativas preliminares para os anos intercensitários dos totais populacionais, estratificadas por idade e sexo pelo MS/SGEP/Datasus.

2000: IBGE - Censos Demográficos

2007-2009: IBGE - Estimativas elaboradas no âmbito do Projeto UNFPA/IBGE (BRA/4/P31A) - População e Desenvolvimento. Coordenação de População e Indicadores Sociais.

Apêndice 4. Meningites por *Haemophilus influenzae* b: casos, coeficientes de incidência (100.000 hab) e porcentagens segundo faixa etária, Município de São Paulo, 1996 a 2009.

ANO F. ETÁRIA		1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
< 1a	C	51	41	65	47	13	6	2	2	4	5	6	3	2	1
	COEF	31,6	25,3	39,9	28,7	7,4	3,4	1,1	1,1	2,2	2,7	3,2	1,9	1,3	0,7
	%	48,1	53,9	48,5	51,1	35,1	28,6	13,3	25,0	36,4	38,5	50,0	27,3	20,0	14,3
1-4a	C	46	30	54	41	17	8	8	2	3	1	1	5	4	1
	COEF	7,3	4,7	8,5	6,4	2,4	1,1	1,1	0,3	0,4	0,1	0,1	0,7	0,6	0,2
	%	43,4	39,5	40,3	44,6	45,9	38,1	53,3	25,0	27,3	7,7	8,3	45,5	40,0	14,3
<5a	C	97	71	119	88	30	14	10	4	7	6	7	8	6	2
	COEF	12,2	8,9	14,9	10,9	3,4	1,6	1,1	0,4	0,8	0,7	0,8	0,9	0,7	0,3
	%	91,5	93,4	88,8	95,7	81,1	66,7	66,7	50,0	63,6	46,2	58,3	72,7	60,0	28,6
>=5a	C	9	5	15	4	7	7	5	4	4	7	5	3	4	5
	COEF	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
	%	8,5	6,6	11,2	4,3	18,9	33,3	33,3	50,0	36,4	53,8	41,7	27,3	40,0	71,4
TOTAL	C	106	76	134	92	37	21	15	8	11	13	12	11	10	7
	COEF	1,1	0,8	1,3	0,9	0,4	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fonte: SVE (96/97) e Sinan(1998-2009)/ D.D.T.Respiratória/CVE / CCD /SES-SP

Notas:

Fontes: POPULAÇÕES

1996: IBGE - Contagem Populacional

1997-1999, 2001-2006: IBGE - Estimativas preliminares para os anos intercensitários dos totais populacionais, estratificadas por idade e sexo pelo MS/SGEP/Datasus.

2000: IBGE - Censos Demográficos

2007-2009: IBGE - Estimativas elaboradas no âmbito do Projeto UNFPA/IBGE (BRA/4/P31A) - População e Desenvolvimento. Coordenação de População e Indicadores Sociais.

Apêndice 5. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e sorotipos em menores de cinco anos, Estado de São Paulo. 1996 - 1999.

Ano / Sorotipos	a	b	c	d	e	f	NT	Total
1996	0	48	0	0	0	0	0	48
1997	1	80	0	0	0	0	0	81
1998	0	105	0	0	0	0	0	105
1999	1	130	0	0	0	0	6	137
Total	2	363	0	0	0	0	6	371

Fonte: Centro de Bacteriologia-IAL/CCD/SES-SP. NT= Não tipável.

Apêndice 6. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e biotipos em menores de cinco anos, Estado de São Paulo. 1996 - 1999.

Ano / Biotipos	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	NR	Total
1996	31	15	0	0	0	0	0	0	2	48
1997	50	29	0	1	0	0	0	0	1	81
1998	72	31	1	1	0	0	0	0	0	105
1999	80	44	5	5	1	2	0	0	0	137
Total	233	119	6	7	1	2	0	0	3	371

Fonte: Centro de Bacteriologia-IAL/CCD/SES-SP. NR= Não realizado.

Apêndice 7. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e sorotipos em menores de cinco anos, Município de São Paulo. 1996 - 1999.

Ano / Sorotipos	a	b	c	d	e	f	NT	Total
1996	0	6	0	0	0	0	0	6
1997	1	17	0	0	0	0	0	18
1998	0	22	0	0	0	0	0	22
1999	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	1	45	0	0	0	0	0	46

Fonte: Centro de Bacteriologia-IAL/CCD/SES-SP. NT= Não tipável.

Apêndice 8. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e biotipos em menores de cinco anos, Município de São Paulo. 1996 - 1999.

Ano / Biotipos	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	NR	Total
1996	0	6	0	0	0	0	0	0	0	6
1997	8	10	0	0	0	0	0	0	0	18
1998	17	5	0	0	0	0	0	0	0	22
1999	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	25	21	0	0	0	0	0	0	0	46

Fonte: Centro de Bacteriologia-IAL/CCD/SES-SP. NR= Não realizado.

Apêndice 9. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e sorotipos em menores de cinco anos, Estado de São Paulo. 2000 - 2009.

Ano / Sorotipos	a	b	c	d	e	f	NT	Total
2000	0	13	0	1	0	0	0	14
2001	0	15	0	0	0	0	2	17
2002	0	10	0	0	0	0	1	11
2003	5	7	0	0	0	0	1	13
2004	3	2	0	0	0	0	0	5
2005	3	2	0	0	0	0	1	6
2006	5	5	0	0	0	1	2	13
2007	3	4	0	0	0	1	3	11
2008	2	3	0	0	0	0	0	5
2009	2	2	0	0	0	0	1	5
Total	23	63	0	1	0	2	11	100

Fonte: Centro de Bacteriologia-IAL/CCD/SES-SP. NT= Não tipável.

Apêndice 10. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e biotipos em menores de cinco anos, Estado de São Paulo. 2000 - 2009.

Ano / Biotipos	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	NR	Total
2000	10	4	0	0	0	0	0	0	0	14
2001	10	5	0	2	0	0	0	0	0	17
2002	5	5	0	0	0	0	0	0	1	11
2003	5	8	0	0	0	0	0	0	0	13
2004	2	3	0	0	0	0	0	0	0	5
2005	0	5	0	0	0	0	0	0	1	6
2006	7	5	1	0	0	0	0	0	0	13
2007	5	5	0	0	1	0	0	0	0	11
2008	2	3	0	0	0	0	0	0	0	5
2009	2	3	0	0	0	0	0	0	0	5
Total	48	46	1	2	1	0	0	0	2	100

Fonte: Centro de Bacteriologia-IAL/CCD/SES-SP. NR= Não realizado.

Apêndice 11. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e sorotipos em menores de cinco anos, Município de São Paulo. 2000 - 2009.

Ano / Sorotipos	a	b	c	d	e	f	NT	Total
2000	0	4	0	1	0	0	0	5
2001	0	1	0	0	0	0	2	3
2002	0	0	0	0	0	0	0	0
2003	1	0	0	0	0	0	0	1
2004	2	0	0	0	0	0	0	2
2005	1	1	0	0	0	0	0	2
2006	2	1	0	0	0	0	1	4
2007	0	0	0	0	0	1	1	2
2008	1	1	0	0	0	0	0	2
2009	1	0	0	0	0	0	0	1
Total	8	8	0	1	0	1	4	22

Fonte: Centro de Bacteriologia-IAL/CCD/SES-SP. NT= Não tipável.

Apêndice 12. Distribuição do *Haemophilus influenzae* segundo ano e biotipos em menores de cinco anos, Município de São Paulo. 2000 - 2009.

Ano / Biotipos	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	NR	Total
2000	4	1	0	0	0	0	0	0	0	5
2001	2	0	0	1	0	0	0	0	0	3
2002	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2003	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
2004	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
2005	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2
2006	2	1	1	0	0	0	0	0	0	4
2007	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2
2008	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
2009	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Total	10	10	1	1	0	0	0	0	0	22

Fonte: Centro de Bacteriologia-IAL/CCD/SES-SP. NR= Não realizado.

Apêndice 13. Análise – R - MENHib - versão 3.02:

```

library(epiR)
library(xts)
library(timeSeries)
#
base = read.csv2("incMSP.csv")
names(base)

#####
# Exemplo

dat <- as.table(matrix(c(42, 10^5 - 42, .2*42, 10^5 - .2*42), nrow =
2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
         conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
# 0-4 meses

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$m0.4[1:3]), 10^5 -
mean(base$m0.4[1:3]),
         mean(base$m0.4[6:8]), 10^5 - mean(base$m0.4[6:8])),
         nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
         conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
# 5-6 meses

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$m5.6[1:3]), 10^5 -
mean(base$m5.6[1:3]),
         mean(base$m5.6[6:8]), 10^5 - mean(base$m5.6[6:8])),
         nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
         conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
# 7-23 meses

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$m7.23[1:3]), 10^5 -
mean(base$m7.23[1:3]),
         mean(base$m7.23[6:8]), 10^5 - mean(base$m7.23[6:8])),
         nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
         conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####

```

```

# 2-4 anos

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$a2.4[1:3]),10^5 -
mean(base$a2.4[1:3]),
      mean(base$a2.4[6:8]),10^5 - mean(base$a2.4[6:8])),
      nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
  conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
# <5 anos

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$a.menor.5[1:3]),10^5 -
mean(base$a.menor.5[1:3]),
      mean(base$a.menor.5[6:8]),10^5 - mean(base$a.menor.5[6:8])),
      nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
  conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
# >=5 anos

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$a.maior.igual.5[1:3]),10^5 -
mean(base$a.maior.igual.5[1:3]),
      mean(base$a.maior.igual.5[6:8]),10^5 -
mean(base$a.maior.igual.5[6:8])),
      nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
  conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####=====
#####==
dates <- c("12/31/1996", "12/31/1997", "12/31/1998", "12/31/1999",
"12/31/2000",
      "12/31/2001", "12/31/2002", "12/31/2003", "12/31/2004",
"12/31/2005", "12/31/2006",
      "12/31/2007", "12/31/2008", "12/31/2009", "12/31/2010")

serie = xts(base$m0.4, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000 hab)")

serie = xts(base$m5.6, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000 hab)")

serie = xts(base$m7.23, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000 hab)")

serie = xts(base$a2.4, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000 hab)")

serie = xts(base$a.menor.5, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))

```



```

plot(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000 hab)")

serie = xts(base$a.maior.igual.5, order.by = as.Date(dates,
"%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000 hab)")

#win.metafile(filename = "Resumo.wmf"), restoreConsole = FALSE)

par(mex = 0.6,mfrow = c(3,1))
#layout(matrix(c(1,2,3,4,5,6), 3, 2, byrow=TRUE), respect = TRUE)
serie = xts(base$m0.4, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "0 a 4 meses", ylab = "Incidência (por 100.000
hab)", ylim = c(0,55))

serie = xts(base$m5.6, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "5 a 6 meses", ylab = "Incidência (por 100.000
hab)", ylim = c(0,55))

serie = xts(base$m7.23, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "7 a 23 meses", ylab = "Incidência (por 100.000
hab)", ylim = c(0,55))

serie = xts(base$a2.4, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "2 a 4 anos", ylab = "Incidência (por 100.000
hab)", ylim = c(0,55))

serie = xts(base$a.menor.5, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "Menor que 5 anos", ylab = "Incidência (por
100.000 hab)", ylim = c(0,55))

serie = xts(base$a.maior.igual.5, order.by = as.Date(dates,
"%m/%d/%Y"))
plot(serie, main = "Maior ou igual a 5 anos", ylab = "Incidência
(por 100.000 hab)", ylim = c(0,55))

dev.off()

```

```

library(epiR)
library(xts)
library(timeSeries)
#
base = read.csv2("incSP.csv")
names(base)

#####
# Exemplo

dat <- as.table(matrix(c(42, 10^5 - 42, .2*42, 10^5 - .2*42), nrow =
2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
  conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
# 0-4 meses

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$m0.4[1:3]), 10^5 -
mean(base$m0.4[1:3]),
  mean(base$m0.4[6:8]), 10^5 - mean(base$m0.4[6:8])),
  nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
  conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
# 5-6 meses

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$m5.6[1:3]), 10^5 -
mean(base$m5.6[1:3]),
  mean(base$m5.6[6:8]), 10^5 - mean(base$m5.6[6:8])),
  nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
  conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
# 7-23 meses

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$m7.23[1:3]), 10^5 -
mean(base$m7.23[1:3]),
  mean(base$m7.23[6:8]), 10^5 - mean(base$m7.23[6:8])),
  nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
  conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####

```

```

# 2-4 anos

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$a2.4[1:3]),10^5 -
mean(base$a2.4[1:3]),
      mean(base$a2.4[6:8]),10^5 - mean(base$a2.4[6:8])),
      nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
  conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
# <5 anos

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$a.menor.5[1:3]),10^5 -
mean(base$a.menor.5[1:3]),
      mean(base$a.menor.5[6:8]),10^5 - mean(base$a.menor.5[6:8])),
      nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
  conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
# >=5 anos

dat <- as.table(matrix(c(mean(base$a.maior.igual.5[1:3]),10^5 -
mean(base$a.maior.igual.5[1:3]),
      mean(base$a.maior.igual.5[6:8]),10^5 -
mean(base$a.maior.igual.5[6:8])),
      nrow = 2, byrow = TRUE))
epi.2by2(dat = dat, method = "cohort.count",
  conf.level = 0.95, units = 100, verbose = FALSE)

#####
#####
dates <- c("12/31/1996", "12/31/1997", "12/31/1998", "12/31/1999",
"12/31/2000",
      "12/31/2001", "12/31/2002", "12/31/2003", "12/31/2004",
"12/31/2005", "12/31/2006",
      "12/31/2007", "12/31/2008", "12/31/2009")

par(mfrow = c(1,1))
serie = xts(base$m0.4, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000
hab)")

serie = xts(base$m5.6, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000
hab)")

serie = xts(base$m7.23, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000
hab)")

```

```

serie = xts(base$a2.4, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000
hab)")

serie = xts(base$a.menor.5, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000
hab)")

serie = xts(base$a.maior.igual.5, order.by = as.Date(dates,
"%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "", ylab = "Incidência (por 100.000
hab)")

#win.metafile(filename = "Resumo.wmf"), restoreConsole = FALSE)

par(mex = 0.6,mfrow = c(3,1))
#layout(matrix(c(1,2,3,4,5,6), 3, 2, byrow=TRUE), respect = TRUE)
serie = xts(base$m0.4, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "0 a 4 meses", ylab = "Incidência
(por 100.000 hab)", ylim = c(0,80))

serie = xts(base$m5.6, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "5 a 6 meses", ylab = "Incidência
(por 100.000 hab)", ylim = c(0,80))

serie = xts(base$m7.23, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "7 a 23 meses", ylab = "Incidência
(por 100.000 hab)", ylim = c(0,80))

serie = xts(base$a2.4, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "2 a 4 anos", ylab = "Incidência (por
100.000 hab)", ylim = c(0,80))

serie = xts(base$a.menor.5, order.by = as.Date(dates, "%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "Menor que 5 anos", ylab =
"Incidência (por 100.000 hab)", ylim = c(0,80))

serie = xts(base$a.maior.igual.5, order.by = as.Date(dates,
"%m/%d/%Y"))
plot.xts_eixoANO(serie, main = "Maior ou igual a 5 anos", ylab =
"Incidência (por 100.000 hab)", ylim = c(0,80))

dev.off()

```

ANEXOS

Anexo 1. Ficha Individual de Investigação - Meningite SINAN (1996 – 1999).

SUS - MS - FNS - CENEPI CVE - SES - SP		SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA INDIVIDUAL DE INVESTIGAÇÃO				MENINGITE	
DADOS GERAIS							
1 - NÚMERO DA NOTIFICAÇÃO		2 - DATA DA NOTIFICAÇÃO		3 - SEMANA EPIDEMIOLÓGICA DE NOTIFICAÇÃO			
4 - CÓDIGO MUNICÍPIO		5 - NOME MUNICÍPIO					
6 - CÓDIGO UNIDADE DE SAÚDE		7 - NOME UNIDADE DE SAÚDE					
DADOS DO CASO							
8 - NOME DO PACIENTE							
9 - DATA NASCIMENTO		10 - IDADE		11 - SEXO		12 - GRAU DE INSTRUÇÃO	
13 - DATA PRIMEIROS SINTOMAS		14 - CÓDIGO ETNIA		15 - SE ÍNDIO, ETNIA		16 - CÓDIGO MUNICÍPIO	
17 - NOME MUNICÍPIO		18 - CÓDIGO DISTRITO		19 - DISTRITO		20 - ZONA	
21 - UF		22 - CÓDIGO BAIRRO		23 - BAIRRO OU LOCALIDADE		24 - ENDEREÇO (RUA, AVENIDA, Nº, APTº)	
25 - PONTO DE REFERÊNCIA		26 - TELEFONE					
DADOS COMPLEMENTARES							
27 - NOME DA MÃE OU RESPONSÁVEL							
HOSPITALIZAÇÃO							
28 - 1 - SIM 2 - NÃO 9 - IGNORADO		29 - SE SIM, DATA					
30 - NOME DO MUNICÍPIO DO HOSPITAL				31 - CÓDIGO DO MUNICÍPIO DO HOSPITAL			
32 - NOME DO HOSPITAL							
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS							
33 - 1 - SIM 2 - NÃO 9 - IGNORADO							
CEFALEIA		VÔMITOS		RIGIDEZ DE NUCA		ABAUAMENTO DE FONTANELA	
FEBRE		CONVULSÕES		KERNING / BRUDZINSKI		PETEQUIAS / SUFUSÕES HEMOR.	
						COMA	
						OUTRAS	
DADOS LABORATORIAIS							
34 - MUNICÍPIO DO LABORATÓRIO				35 - CÓDIGO DO MUNICÍPIO DO LABORATÓRIO			
36 - LABORATÓRIO				37 - CÓDIGO DO LABORATÓRIO			
38 - PUNÇÃO LOMBAR		39 - DATA DA PUNÇÃO		40 - ASPECTO DO LÍQUOR		41 - CITOQUÍMICA	
1 - HEMÁCIAS		2 - LEUCÓCITOS		3 - MONÓCITOS		4 - NEUTRÓFILOS	
5 - GLICOSE		6 - LINFÓCITOS		7 - CLORETOS		8 - EOSINÓFILOS	
9 - PROTEÍNAS		10 - OUTRO		11 - OUTRO		12 - OUTRO	
42 - PREENCHER COM RESULTADO (NOME COMPLETO - NÃO ABREVIAR). CONSULTAR TABELA ANEXA AO MANUAL PARA DIGITAÇÃO.							
EXAMES		BACTEROSCOPIAS		CULTURA		CIEF	
MATERIAL							
SANGUE							
LÍQUOR							
ESCARRO							
LESÃO PETEQUIAL							
OUTRO							

Anexo 1.1. Ficha Individual de Investigação - Meningite SINAN 1996 – 1999-V

FICHA INDIVIDUAL DE INVESTIGAÇÃO										MENINGITE	
CVE - SES - SP											
DADOS LABORATORIAIS (CONT.)											
43 - DOENÇA MENINGOCÓCICA		SOROGRUPO (vide instruções)		SOROTIPO		SUBTIPO		NÃO TIPÁVEL		NÃO TIPADO	
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS											
44 - TEVE CONTATO COM CASO SEMELHANTE		1 - SIM 2 - NÃO 9 - IGNORADO		45 - HÁ QUANTO TEMPO TEVE CONTATO		DIAS		46 - SE SIM, 1 - ESCOLAR 2 - PROFISSIONAL 9 - IGNORADO		47 - CASO SECUNDÁRIO 1 - SIM 2 - NÃO 9 - IGNORADO	
48 - PACIENTE FEZ USO QUIMIOPROFILÁTICO		1 - SIM 9 - IGNORADO		49 - SE SIM, DATA				50 - DOSES PADRONIZADAS		1 - SIM 2 - NÃO 9 - IGNORADO	
DADOS VACINAIS											
51 - ANTIMENINGOCÓCICA						52 - BCG					
1 - SIM						1 - SIM 2 - NÃO 9 - IGNORADO					
2 - NÃO											
9 - IGNORADO											
A											
C											
A/C						53 - TRÍPLICE VIRAL					
B/C						1 - SIM 2 - NÃO 9 - IGNORADO					
COMUNICANTES											
54 - INICIAIS DO NOME		IDADE		QUIMIOPROFILAXIA		TIPO DE CONTATO		ANTECEDENTES VACINAIS			
H - HORAS		M - MESES		1 - SIM 2 - NÃO		1 - ESCOLAR 3 - DOMICILIAR		ANTI-MENINGOCÓCICO			
D - DIAS		A - ANOS		9 - IGNORADO		2 - PROFISSIONAL		1 - SIM 2 - NÃO 9 - IGNORADO			
TRATAMENTO											
55 - ANTIBIÓTICO USADO		1 - SIM 2 - NÃO 9 - IGNORADO		PENICILINA		CLORAFENICOL		GENTAMICINA		TUBERCULOSTÁTICO	
				AMPICILINA		CEFALOSPORINA		AMICACINA		OUTRO	
DIAGNÓSTICO											
56 - 1 - CONFIRMADO 2 - DESCARTADO		57 - SE CONFIRMADO, ESPECIFIQUE						5 - MENINGITE BACTERIANA NÃO ESPECIFICADA			
		1 - MENINGOCOCCEMIA						6 - MENINGITE NÃO ESPECIFICADA			
		2 - MENINGITE MENINGOCÓCICA						7 - MENINGITE VIRAL			
		3 - MENINGITE MENINGOCÓCICA COM MENINGOCOCCEMIA						8 - MENINGITE OUTRA ETIOLOGIA (ESPEC.)			
		4 - MENINGITE TUBERCULOSA						9 - MENINGITE POR HEMÓFILOS			
								10 - MENINGITE POR PNEUMOCOCCO			
EVOLUÇÃO DO CASO											
58 - 1 - ALTA 2 - ÓBITO 9 - IGNORADO		59 - DATA		60 - SE ALTA, TEVE SEQUELA		1 - SIM 2 - NÃO 9 - IGNORADO		61 - SE SIM, QUAL			
CRITÉRIOS											
62 - CRITÉRIOS USADOS PARA DEFINIR O DIAGNÓSTICO ACIMA											
01 - CULTURA		03 - AG. LATEX		05 - BACTERIOSCOPIA		07 - PROVA TERAPÊUTICA		09 - CITOQUÍMICA			
02 - CIEF		04 - CLÍNICO		06 - NECRÓPSIA		08 - DADO EPIDEMIOLÓGICO		10 - OUTRO			
OBSERVAÇÕES											
63 -											
INVESTIGADOR											
64 - NOME DO MUNICÍPIO/UNIDADE DE SAÚDE								65 - CÓDIGO DA UNIDADE DE SAÚDE			
66 - NOME				67 - FUNÇÃO		68 - DATA		69 - ASSINATURA			

CENEPI 25/02/97

MENIT

Anexo 2. Ficha de Investigação - Meningite - SINAN W (2000 – 2006).

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde Estado de São Paulo Secretaria de Estado da Saúde		SINAN SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO MENINGITE		Nº		
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual			2 Data da Notificação		
	3 Município de Notificação			Código (IBGE)		
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código		
Dados do Caso	5 Agravado MENINGITE			Código (CID10) G 0 3 9	6 Data dos Primeiros Sintomas	
	7 Nome do Paciente			8 Data de Nascimento		
	9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos	10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Perda 5-Indígena 9-Ignorado	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6- Não se aplica 9-Ignorado		
	13 Número do Cartão SUS			14 Nome da mãe		
	15 Logradouro (rua, avenida,...)			Código	16 Número	
Dados de Residência	17 Complemento (apto., casa, ...)			18 Ponto de Referência		
	19 UF			20 Município de Residência		
	Código (IBGE)			Distrito		
	21 Bairro			Código (IBGE)	22 CEP	
	23 (DDD) Telefone			24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	25 País (se residente fora do Brasil) Código	
Dados Complementares do Caso						
Antecedentes Epidemiológicos	26 Data da Investigação		27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica			
	28 Vacinação		Nº Doses	Data da Última Dose	Nº Doses	
	☐ Contra B/C ☐ Contra A ☐ Contra C ☐ Contra A/C ☐ BCG		☐ Tríplice Viral ☐ Hemófilos ☐ Pneumococo ☐ Sarampo ☐ Outra	☐ Triplax ☐ Hemófilos ☐ Pneumococo ☐ Sarampo ☐ Outra		
	29 Doenças Preexistentes 1 - Não 2 - AIDS/HIV + 3 - Doenças Imunodepressoras 4 - IRA 5 - Tuberculose 6 - Traumatismo 7 - Infecção Hospitalar 8 - Outro 9 - Ignorado					
	30 Contato Compatível com Caso de Meningite 1 - Domicílio 2 - Vizinhança 3 - Trabalho 4 - Creche/Escola 5 - Posto de Saúde/Hospital 6 - Outro Estado/Município 7 - Outro 8 - Sem História de Contato 9 - Ignorado					
	31 Nome do Contato			32 (DDD) Telefone		
	33 Endereço do contato (Rua, Av., Apto., Bairro, Localidade, etc)			34 Caso Secundário 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
	35 Sinais e Sintomas ☐ Cefaléia ☐ Vômitos ☐ Rigidez de Nuca ☐ Abaulamento de Fontanela ☐ Petequias/Sufusões Hemorrágicas ☐ Febre ☐ convulsões ☐ Kernig/Brudzinski ☐ Coma ☐ Outras					
	36 Ocorreu Hospitalização		37 Data da Internação	38 UF	39 Município do Hospital	
	40 Nome do Hospital		41 Endereço do Hospital			
42 (DDD) Telefone						

Meningite NIVE MENING 06/12/00 MR

CENEPI 02.16 06/11/00

Anexo 2.1. Ficha de Investigação - .Meningite - SINAN W (2000- 2006 V).

Dados do Laboratório	43 Punção Lombar ☐ 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		44 Data da Punção _____		45 Aspecto do Liquor 1 - Límpido 2 - Purulento 3 - Hemorrágico ☐ 4 - Turvo 5 - Xantocrômico 6 - Outro 9 - Ignorado																																										
	46 Realizou Citoquímica ☐ 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		47 Se Afirmativo 1-Hemácias _____ mm ³ 2- Leucócitos _____ mm ³ 3-Monócitos _____ % 4-Neutrófilos _____ % 5-Eosinófilos _____ % 6-Linfócitos _____ % 7-Glicose _____ mg 8-Proteínas _____ mg 9-Cloreto _____ mg																																												
	48 Preencher com Resultado (nome completo - não abreviar). Consultar Tabela Anexa ao Manual para Digitação.																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Material</th> <th>Exames</th> <th>Bacterioscopias</th> <th>Culturas</th> <th>Cief</th> <th>Aglutinação pelo latex</th> <th>Outro Exame</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liquor</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lesão Petequial</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sangue / Soro</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Escarro</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Outro</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Material	Exames	Bacterioscopias	Culturas	Cief	Aglutinação pelo latex	Outro Exame	Liquor							Lesão Petequial							Sangue / Soro							Escarro							Outro					
Material	Exames	Bacterioscopias	Culturas	Cief	Aglutinação pelo latex	Outro Exame																																									
Liquor																																															
Lesão Petequial																																															
Sangue / Soro																																															
Escarro																																															
Outro																																															
Tratamento	49 Doença Meningocócica Sorogrupo _____ Sorotipo _____ Subtipo _____																																														
	50 Tipável 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-Ignorado ☐ 51 Tipado 1-Sim ☐ 2-Não ☐ 9-Ignorado ☐																																														
Medidas de Controle	52 Antibiótico Usado 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Ignorado ☐		Penicilina ☐ Clorafenicol ☐ Gentamicina ☐ Tuberculostático ☐ Ampicilina ☐ Cefalosporina ☐ Amicacina ☐ Outras _____																																												
	53 Número de Comunicantes _____		54 Realizada Quimioprofilaxia dos Comunicantes? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Ignorado ☐																																												
	55 Vacinação de Bloqueio 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 9 - Ignorado ☐		56 Qual a Vacina Utilizada 1 - A/C 2 - C 3 - B/C ☐ 4 - Hemófilos 5 - Pneumococo 6 - Outra _____																																												
	57 N° de Doses _____																																														
Conclusão	58 Iniciais do Nome _____		Idade H-Horas D-Dias M-Meses A-Anos _____		Tipo de Contato 1-Escolar 2-Profissional 3-Domiciliar _____																																										
			Quimioprofilaxia 1-Sim 2-Não 9-Ignorado ☐		Antecedentes Vacinais Meningocócicos 1-Sim 2-Não 9-Ignorado ☐																																										
					Antecedentes Vacinais Anti-Hemofílicos 1-Sim 2-Não 9-Ignorado ☐																																										
59 Classificação Final ☐ 1 - Confirmado 2 - Descartado		60 Se Confirmado, Especifique 1 - Meningococemia 2 - Meningite Meningocócica 3 - Meningite Meningocócica com Meningococemia 4 - Meningite Tuberculosa 5 - Meningite Bacteriana Não Especificada 6 - Meningite Não Especificada 7 - Meningite Viral 8 - Meningite de Outra Etiologia 9 - Meningite por Hemófilos 10 - Meningite por Pneumococos 11 - Meningite pós Vacinal																																													
61 Critério de Confirmação 1 - Cultura 2 - CIEF 3 - Ag. Latex 4 - Clínico 5 - Bacterioscopia 6 - Necrópsia 7 - Prova Terapêutica 8 - Vínculo Epidemiológico 9 - Citoquímica 10 - Atestado de Óbito 11 - Outro/Ignorado ☐																																															
62 Doença Relacionada ao Trabalho ☐ 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		63 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito 9 - Ignorado ☐		64 Data do Óbito _____																																											
65 Se Cura, Teve Sequela ☐ 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		66 Se Sim, Qual _____		67 Data do Encerramento _____																																											
Observações																																															
Investigador	68 Município/Unidade de Saúde _____				69 Código da Unid. de Saúde _____																																										
	70 Nome _____		71 Função _____		72 Assinatura _____																																										

Anexo 3. Ficha de Investigação - Meningite SINAN Net (2007- 2009).

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE ESTADO DE SÃO PAULO SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO MENINGITE		Nº	
CASO SUSPEITO: Criança acima de nove meses e/ou adulto com febre, cefaléia, vômitos, rigidez de nuca, outros sinais de irritação meníngea (Kernig e Brudzinski), convulsão, sufusões hemorrágicas (petéquias) e torpor. Crianças abaixo de nove meses observar também irritabilidade (choro persistente) ou abaulamento de fontanela.					
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual			
	2 Agravado/doença	MENINGITE 1 - DOENÇA MENINGOCÓCICA 2 - OUTRAS MENINGITES		Código (CID10) G 03.9	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade	11 Sexo	12 Gestante	13 Raça/Cor	
	14 Escolaridade	15 Número do Cartão SUS 16 Nome da mãe			
	17 UF		18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito
Dados de Residência	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP
	28 (DDD) Telefone		29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)	
Dados Complementares do Caso					
Antecedentes Epidemiológicos	31 Data da Investigação		32 Ocupação		
	33 Vacinação		Nº Doses		Data da Última Dose
	34 Doenças Pré-existentes		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
	35 Contato com Caso Suspeito ou Confirmado de Meningite (até 15 dias antes do início dos sintomas)		1 - Domicílio 2 - Vizinhança 3 - Trabalho 4 - Creche/Escola 5 - Posto de Saúde/Hospital 6 - Outro Estado/Município 7 - Sem História de Contato 8 - Outro país 9 - Ignorado		
Dados Clínicos	36 Nome do Contato		37 (DDD) Telefone		
	38 Endereço do contato (Rua, Av., Apto., Bairro, Localidade, etc)		39 Caso Secundário		
	40 Sinais e Sintomas		1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado 41 Sinais e Sintomas		
	42 Sinais e Sintomas		43 Sinais e Sintomas 44 Sinais e Sintomas		

Anexo 3.1. Ficha de Investigação - Meningite v SINAN Net.

Atendimento	41 Ocorreu Hospitalização ☐		42 Data da Internação		43 UF	44 Município do Hospital	Código (IBGE)
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado						
45 Nome do Hospital						Código	
Dados do Laboratório	46 Punção Lombar ☐		47 Data da Punção		48 Aspecto do Líquor		
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				1 - Límpido 2 - Purulento 3 - Hemorrágico 4 - Turvo 5 - Xantocrômico 6 - Outro 9 - Ignorado		
	49 Resultados Laboratoriais						
	Cultura		CIE		PCR		
	Líquor		Líquor		Líquor		
	Lesão Petequial		Sangue/Soro		Lesão Petequial		
	Sangue/Soro		Aglutinação pelo Látex		Sangue/Soro		
	Escarro		Líquor		Escarro		
	Bacterioscopia		Sangue/Soro				
	Líquor		Isolamento Viral				
Lesão Petequial		Líquor					
Sangue/Soro		Fezes					
Escarro							
Classificação do Caso / Etiologia	50 Classificação do Caso ☐		51 Se Confirmado, Especifique				
	1 - Confirmado 2 - Descartado		1 - Meningococemia 2 - Meningite Meningocócica 3 - Meningite Meningocócica com Meningococemia 4 - Meningite Tuberculosa 5 - Meningite por outras bactérias 6 - Meningite não especificada 7 - Meningite Asséptica 8 - Meningite de outra etiologia 9 - Meningite por Hemófilo 10 - Meningite por Pneumococos				
	52 Critério de Confirmação		53 Se N. meningitidis especificar sorogrupo				
	1 - Cultura 2 - CIE 3 - Ag. Látex 4 - Clínico 5 - Bacterioscopia 6 - Quimicitológico do líquido 7 - Clínico-epidemiológico 8 - Isolamento viral 9 - PCR 10 - Outros						
Medidas de Controle	54 Número de Comunicantes		55 Realizada Quimioprofilaxia dos Comunicantes? ☐		56 Se sim, Data		57 Doença Relacionada ao Trabalho
			1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado				1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
Conclusão	58 Evolução do Caso ☐		59 Data da Evolução		60 Data do Encerramento		
	1 - Alta 2 - Óbito por meningite 3 - Óbito por outra causa 9 - Ignorado						
Informações complementares e observações							
Exame Quimicitológico							
Hemácias			mm ³	Leucócitos		mm ³	Monócitos
Neutrófilos			%	Eosinófilos		%	Linfócitos
Glicose			mg	Proteínas		mg	Cloreto
Observações Adicionais							
Investigador	Município/Unidade de Saúde					Cód. da Unid. de Saúde	
	Nome			Função		Assinatura	

MENINGITE 04/01/2007 COREL MR Sinan NET SVS 15/10/2007

Anexo 4. Parecer consubstanciado do CEP/FSP/SP - Plataforma Brasil.

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto do programa de vacinação contra o Haemophilus influenza tipo b (Hib) no Estado de São Paulo e município de São Paulo.

Pesquisador: Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16371513.0.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 312.962

Data da Relatoria: 17/05/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto está corretamente apresentado, com uma justificativa adequada e é factível de ser desenvolvido. Os resultados podem gerar informações importantes para a área.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto da vacinação contra hemofilus influenza tipo b no Estado e na cidade de São Paulo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo será realizado com dados secundários. Os pesquisadores solicitam a dispensa do TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O trabalho está bem estruturado, é interessante e adequado a um projeto da área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não há TCLE pois os pesquisadores solicitam sua dispensa. Sou favorável a essa dispensa uma vez tratar-se de estudo baseado em dados secundários e retrospectivo.

Recomendações:**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sou favorável à solicitação de dispensa do TCLE.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7742

E-mail: coep@fsp.usp.br

Anexo 4.1 Parecer consubstanciado do CEP/FSP/SP.V

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 312.962

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 24 de Junho de 2013

Assinador por:
Claudio Leone
(Coordenador)**Endereço:** Av. Doutor Arnaldo, 715**Bairro:** Cerqueira Cesar**CEP:** 01.246-904**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)3061-7779**Fax:** (11)3061-7742**E-mail:** coep@fsp.usp.br

Anexo 5. Declaração de Anuência e Termo de Compromisso.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
"PROF.ALEXANDRE VRANJAC"

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA E TERMO DE COMPROMISSO

Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo de pesquisa intitulado "Avaliação do impacto do programa de vacinação contra o *Haemophilus influenza* tipo b (Hib) no Estado de São Paulo e município de São Paulo. Dez anos após a introdução da vacina".

Declaro, ainda, estar ciente da realização da pesquisa acima intitulada nas dependências do Centro de Vigilância Epidemiológica da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.

São Paulo, 26 de abril de 2013.

Assinatura manuscrita em azul da Dra Ana Freitas Ribeiro.

Dra Ana Freitas Ribeiro

Diretora Técnica –

Centro de Vigilância Epidemiológica/CCD/SES-SP.

Anexo 6.Termo de Autorização.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
"PROF.ALEXANDRE VRANJAC"

Ilmo Sr

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa-COEP
da Faculdade de Saúde Pública-USP

Informo que a pesquisadora Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas, aluna regularmente matriculada no Curso de Pós Graduação em Saúde Pública em nível de Mestrado, está autorizada a utilizar o banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação –Sinan Meningites- para a realização da pesquisa concernente ao seu projeto de dissertação intitulado: **Avaliação do impacto do programa de vacinação contra o *Haemophilus influenza* tipo b (Hib) no Estado de São Paulo e município de São Paulo.**

São Paulo, 26 de abril de 2013.

Assinatura manuscrita de Dra Ana Freitas Ribeiro em azul.
Dra Ana Freitas Ribeiro

Diretora Técnica –
Centro de Vigilância Epidemiológica/CCD/SES-SP.

Anexo 7. Currículo Lattes

Telma Regina Marques Pinto Carvalhanas

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/0101021421050595>
- Última atualização do currículo em 7/10/2013

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão, com Especialização em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Especialização em Gestão Pública do SUS pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP, Especialização em Medicina do Trabalho pela Universidade Gama Filho. Atualmente exerce a função de médica clínica, epidemiologista e o cargo de Diretora Técnica da Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde/SP. Tem experiência acumulada nas áreas de Medicina Interna (Clínica Médica, Reumatologia e Geriatria), Medicina do Trabalho e Saúde Coletiva, com ênfase em epidemiologia e com atuação, principalmente, em projetos de pesquisa, vigilância e controle de doenças agudas transmissíveis.

Eliseu Alves Waldman

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8924923035849703>
- Última atualização do currículo em 2/10/2013

Possui graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (1972), residência médica em Doenças Infecciosas e Parasitárias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (1973-1976); curso de especialização em Medicina Tropical em 1974; curso de especialização em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (1975); Especialização em Administração Pública pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP (1978-1980); Curso de Especialização em Vigilância Epidemiológica (1982); mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (1982); doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1991) e pós-doutorado no Departamento de Epidemiologia da School of Public Health of the John Hopkins University, Baltimore, EUA, como bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2001). É professor do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, atuando na graduação e pós-graduação. Participa do corpo editorial de revistas científicas cujo escopo abrange os campos da Saúde Pública, Epidemiologia e Direito Sanitário. Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com foco em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia, vigilância e controle de doenças transmissíveis.