

ARTIGO ORIGINAL

Meningites por Haemophilus influenzae b após a implantação da vacina específica

Occurrence of Haemophilus influenzae b meningitis after the implementation of a mass vaccination program

Claudete I. Kmetzsch¹, Maria T. Schermann², João C.B. Santana³, Carmem L. Estima⁴,
Fernando J. Faraco⁴, Cláudia M. Silva⁴, Roque Conceição⁴

Resumo

Objetivo: Avaliar a incidência de meningite por Hib antes e após a introdução da vacinação de rotina contra esse agente no Rio Grande do Sul em 1999.

Métodos: Este estudo retrospectivo representa todos os dados sobre meningites por Hib investigados pela Coordenação do Controle de Doenças Transmissíveis Agudas (CCDTA – sistema de vigilância) da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul entre 1995 e 2001. Todos os dados foram analisados usando o teste de qui-quadrado, com $p < 0,05$ sendo considerado estatisticamente significativo.

Resultados: A diminuição dos casos de meningites por Hib esteve associada com a realização da vacinação em larga escala contra Hib na infância. De 1995 a 2001, a incidência das meningites por Hib diminuiu 89%: de 1,35 casos/100.000 habitantes em 1995 para 0,15 casos/100.000 em 2001 ($p < 0,01$), especialmente em crianças menores de um ano ($p < 0,005$). No mesmo período, a letalidade das meningites por Hib diminuiu de 17,8% para 6,7% ($p < 0,01$).

Conclusões: A introdução do programa de vacinação contra Hib resultou na quase eliminação das meningites por Hib no Rio Grande do Sul. Esses achados reforçam a necessidade de manter a vacinação apropriada na infância, com a investigação completa e a comunicação dos casos meningites por Hib.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(6):530-6: Meningite, Haemophilus influenzae, vacina, saúde pública, vigilância epidemiológica.

Abstract

Objective: To evaluate the incidence of Hib meningitis before and after the implementation of a vaccination program in the state of Rio Grande do Sul State, southern Brazil, in 1999.

Methods: This retrospective study summarizes all data concerning Hib meningitis recorded by the state of Rio Grande do Sul Department of Health/Acute Communicable Disease Surveillance Agency between 1995 and 2001. All data were analyzed using the chi-square test (statistical significance: $p < 0.005$).

Results: The decline in the number of cases of Hib meningitis was associated with the Hib vaccine coverage in children. From 1995 to 2001 the incidence of Hib meningitis decreased 89% (from 1.35 cases/100,000 people in 1995 to 0.15 cases/100,000 in 2001 ($p < 0.01$), especially in children younger than 1 year ($p < 0.005$). In the same period, Hib meningitis lethality decreased from 17.8 to 6.7% ($p < 0.01$).

Conclusions: The implementation of an Hib meningitis vaccination program has nearly eliminated Hib meningitis in the state of Rio Grande do Sul. These findings underscore the need to maintain the vaccination in children, with a thorough investigation of suspected cases and reporting of confirmed cases.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(6):530-6: Meningites, Haemophilus influenzae, vaccines, public health, epidemiologic surveillance.

1. Médica epidemiologista, Coordenadora do Controle de Doenças Transmissíveis Agudas da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul.
2. Doutor em Pediatria; Professor Assistente do Departamento de Pediatria, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Técnico da Coordenação do Controle de Doenças Transmissíveis Agudas da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul.
3. Técnico(a) da Coordenação do Controle de Doenças Transmissíveis Agudas da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul.

Artigo submetido em 25.11.02, aceito em 25.08.03.

Introdução

A meningite representa um importante problema em saúde pública, comprometendo principalmente crianças e adolescentes. Todos os casos suspeitos, independentemente do agente etiológico, são de notificação compulsória e de investigação obrigatória pelo sistema de vigi-

lância epidemiológica. A meningite causada pelo *Haemophilus influenzae b* (Hib) vem sendo acompanhada pelo Ministério da Saúde desde 1978. Em todo o país, a sua ocorrência é endêmica, apresentando significativas variações de incidência quando analisada em diferentes regiões e estados.

O *Haemophilus influenzae* é classificado em seis sorotipos (a, b, c, d, e, f), de acordo com as diferenças antigênicas de sua cápsula polissacarídica. A forma acapsulada dos hemófilos pode permanecer nas vias respiratórias de forma saprófita e causar infecções localizadas, especialmente sinusites e otites (nas crianças) e bronquites (nos adultos). Sua forma capsulada, especialmente a do tipo b (Hib), está relacionada com enfermidades mais graves, como meningite, epiglote, pneumonia, celulite, artrite séptica, osteomielite e pericardite. A meningite por Hib tem distribuição universal, sendo uma doença geralmente endêmica, com predomínio nos climas temperados e no inverno. Sua transmissão ocorre através de gotículas e secreções nasofaríngeas durante o período infectante. O período de incubação é desconhecido, provavelmente variando de dois a quatro dias. A transmissibilidade pode se estabelecer durante todo o tempo em que o microorganismo 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 antibioticoterapia¹⁻⁴.

Clinicamente, a meningite por Hib tem um curso semelhante ao de outras meningites, sendo, por vezes, difícil de distingui-la de quadros cuja etiologia é o pneumococo ou o meningococo. A mortalidade da meningite por Hib é maior na faixa etária de zero a quatro anos, decaindo a partir daí^{1,3-6}.

A estratégia mais específica para a prevenção das doenças causadas pelo Hib são os programas de imunização. Em 1988, nos Estados Unidos, as vacinas conjugadas contra Hib foram introduzidas para crianças entre 18 meses e cinco anos. A partir de 1990, o *Advisory Committee on Immunization Practices* recomendou seu uso em todo o território norte-americano, observando-se que, até 1995, as doenças invasivas causadas por Hib diminuíram 95%. Em 1997, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) recomendou a implantação da rotina de vacinação contra o Hib em toda a América Latina, sendo que Uruguai e Chile foram os precursores desse processo. Em setembro de 1999, em todo o Brasil, foi implantada a vacina contra Hib para menores de dois anos de idade, seguindo o Programa Nacional de Imunização. Entretanto, em Londrina e Curitiba, municípios do Paraná, a introdução da vacina contra Hib ocorreu 30 meses antes. Comparando com o período anterior à vacinação, houve significativa redução dos coeficientes de incidência de meningite por Hib em Curitiba e Londrina. Nos demais municípios paranaenses, que não haviam realizado vacinação até 1999, esses coeficientes mantiveram-se inalterados^{2,3,7-12}.

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da vacina contra Hib sobre a situação epidemiológica das meningites na população infantil no Rio Grande do Sul (RS).

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo que utilizou o sistema de dados das notificações de meningites, armazenados pela Coordenação de Controle das Doenças Transmissíveis Agudas da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul (CCDTA-SS-RS), abrangendo o período de 1995 a 2001. Esse banco de dados é constituído por todos os casos de meningite notificados às Secretarias Municipais de Saúde, às Coordenadorias Regionais de Saúde (CRS) e à própria CCDTA-SS-RS através da Ficha Individual de Notificação.

A meningite é uma enfermidade que exige cuidados hospitalares (pronto-atendimento ou internação), tornando, assim, as unidades hospitalares as responsáveis pela maioria das informações e os locais onde se deve realizar a busca ativa dos casos.

No Rio Grande do Sul, os casos suspeitos são notificados às Secretarias Municipais de Saúde, às CRS e à CCDTA-SS-RS através da Ficha Individual de Notificação e investigados através da Ficha Individual de Investigação da Meningite. A investigação epidemiológica e laboratorial é imediata, adotando-se medidas de controle da doença. O material para exame dos casos suspeitos (liquor, soro, hemoculturas e outras culturas) é encaminhado para o laboratório de referência estadual (LACEN-RS). Posteriormente, os resultados são repassados para as coordenadorias regionais e, dessas, para as unidades que prestam assistência ao doente. Os casos são registrados, arquivados e analisados, na primeira fase, pela CCDTA-SS-RS, através do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), instalado em 1995.

Em função desse fluxograma, organizado de acordo com a municipalização das ações de saúde, as informações chegam ao nível central, onde são analisadas e divulgadas. Os resultados finais, após investigação epidemiológica e laboratorial, retornam para as CRS e, dessas, para as unidades que acompanham os casos.

Os dados deste estudo foram armazenados em arquivos dbf e analisados pelos programas estatísticos Epi Info 6.2 e TabWin. O teste de qui-quadrado foi aplicado para análise das diferenças dos resultados de algumas variáveis, adotando-se um nível de significância menor que 5%.

Do total de notificações realizadas no RS entre 1995 e 2001, estudaram-se aquelas cujo agente etiológico foi o Hib. Foram considerados casos positivos de meningite por Hib aqueles confirmados por exames complementares (hemocultura, cultura de liquor, contraímunoelctroforese ou aglutinação por látex).

Os coeficientes de incidência foram calculados por 100.000 habitantes. A população no RS no período estudado variou de 9.578.691, em 1995, a 10.183.172, em 2001.

Resultados

No RS, entre 1995 e 2001, foram registrados 13.924 casos de meningites, sendo 31,7% de etiologia viral. A incidência de meningite vem apresentando uma tendência à diminuição, especialmente a partir de 1999, como se pode observar na Figura 1. No caso específico da incidência das meningites por Hib, essa tendência mostrou-se bem mais acentuada, especialmente após a implantação da vacinação contra esse agente na rede pública. Em 1995, a incidência de meningite por Hib era de 1,35/100.000 habitantes, atingindo 0,31/100.000 em 2000 e 0,15/100.000 em 2001 ($p < 0,01$). A maioria desses casos foi diagnosticada por culturas (60% em 2001), seguida por contraímunoelctroforese e hemaglutinação por látex.

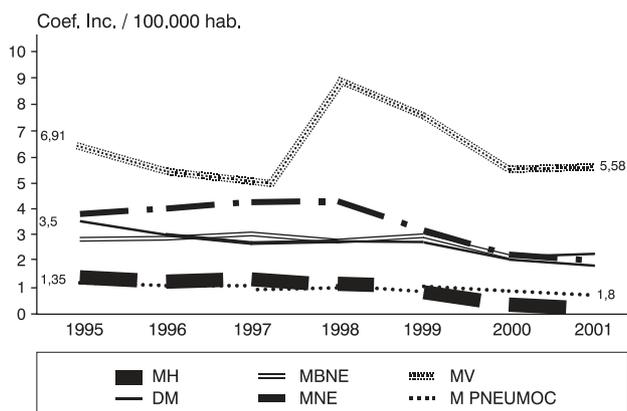


Figura 1 - Meningites no Rio Grande do Sul: distribuição dos coeficientes de incidência por etiologia, 1995-2001. MH: hemófilos, DM: doença meningocócica, MBNE: bacteriana não especificada, MV: viral, M PNEUMOC: pneumocócica. Fonte: SINAN/RS

Durante o período estudado, proporcionalmente, as meningites virais tiveram um aumento de 29,7% para 37,6% ($p = 0,1$), enquanto que as de origem bacteriana diminuíram. As meningites causadas por meningococo reduziram-se de 15% para 12,1% ($p = 0,4$), e as provocadas por pneumococo diminuíram de 4,8% para 4,3% ($p = 0,8$). Nenhum desses achados teve diferença estatisticamente significativa. Por outro lado, as meningites causadas pelo Hib reduziram-se significativamente de 5,7% para 1% ($p < 0,05$). A Figura 2 ilustra a distribuição das diferentes etiologias das meningites no RS entre 1995 e 2001.

As campanhas de vacinação em massa contra os meningococos do tipo C (1995) e B (1997) não causaram qualquer modificação sobre a incidência dessas meningites no RS. O impacto maior foi observado sobre a incidência das meningites por Hib, que diminuiu significativamente após a implantação da vacinação na rede pública em 1999. Os menores índices de incidência foram atingidos a partir de 2001 ($p < 0,02$). Na Figura 3, são apresentadas as incidências de meningite por meningococo, Hib e outras etiologias bacterianas não especificadas, no RS, entre 1995 e 2001, sendo assinalados os anos em que foram realizadas as campanhas de vacinação referidas anteriormente.

Estudando-se a distribuição da incidência da meningite por Hib conforme a faixa etária, verifica-se que ela é maior em crianças com até quatro anos de idade e, em especial, nos menores de um ano (Tabela 1). Por outro lado, conforme a Figura 4, observa-se que essa incidência já vinha diminuindo desde 1995.

Analisando o período após a implantação da vacinação contra Hib na rede pública estadual (após 1999), através da Tabela 1 e da Figura 4, pode-se perceber que houve uma significativa redução na incidência da meningite por esse agente, especialmente entre os indivíduos menores de um

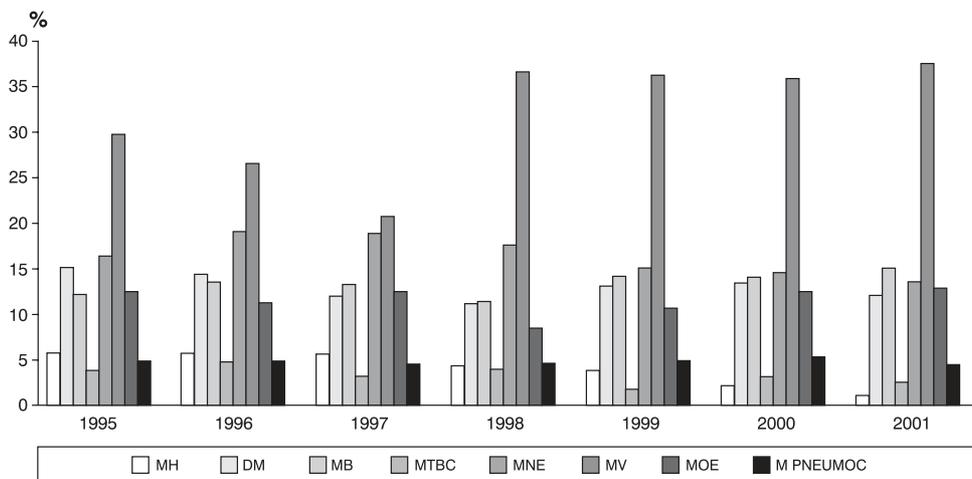


Figura 2 - Meningites: distribuição percentual de casos por diagnóstico final, RS, 1995-2001. MH: hemófilos, DM: doença meningocócica, MBNE: bacteriana não especificada, MV: viral, M PNEUMOC: pneumocócica. Fonte: SINAN/RS

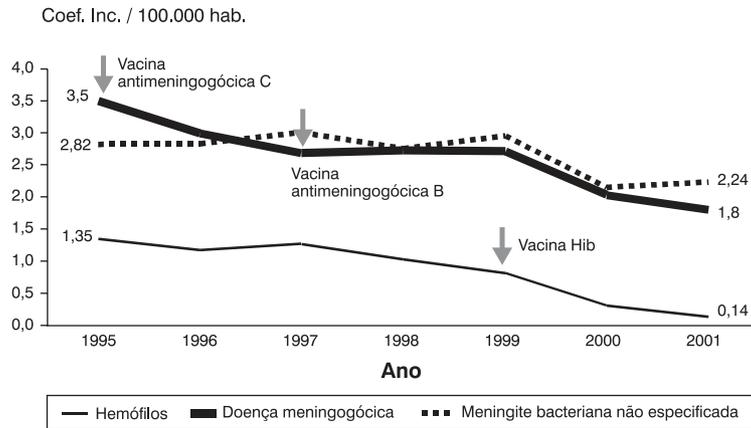


Figura 3 - Coeficiente de incidência de meningite por *Haemophilus influenzae b*, doença meningocócica e meningite bacteriana não especificada, RS, 1995-2001. Períodos vacinais contra meningite C e B e contra Hib. Fonte: SINAN/RS

Tabela 1 - Meningite por *Haemophilus influenzae b*: coeficientes de incidência de acordo com a faixa etária, RS, 1998-2001 (por 100.000 habitantes)

| Faixa etária (ano) | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 |
|--------------------|------|------|------|------|
| < 1 ano | 26,9 | 27,2 | 8,7 | 3,4 |
| 1 – < 5 anos | 7,2 | 4,1 | 1,7 | 0,7 |
| 5 – < 10 anos | 0,4 | 0,3 | 0,4 | 0,2 |
| 10 – < 15 anos | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,0 |
| 15 – < 20 anos | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,1 |
| > 20 anos | 0,0 | 0,08 | 0,0 | 0,08 |

Fonte: SINAN/RS

ano (36,5 para 3,4/100.000 habitantes; $p < 0,005$). No grupo de crianças com idade entre um e quatro anos, a diminuição de sua incidência também foi significativa (6,4 para 0,7; $p < 0,02$).

No período correspondente ao presente estudo, a letalidade da meningite por Hib no RS, em crianças menores de um ano de idade, diminuiu de 17,8% para 6,7% ($p < 0,01$), como se observa na Tabela 2.

A vacinação contra Hib na rede pública do RS iniciou em 1999, garantindo menor incidência de meningite por esse agente. A Figura 5 demonstra os coeficientes de

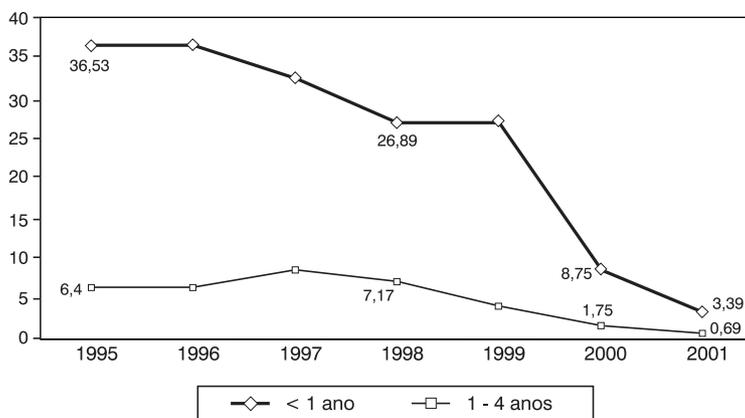


Figura 4 - Meningite por *Haemophilus influenzae b*: coeficiente de incidência em crianças menores de um ano e de um a quatro anos, RS, 1995-2001 (por 100.000 habitantes). Fonte: SINAN/RS

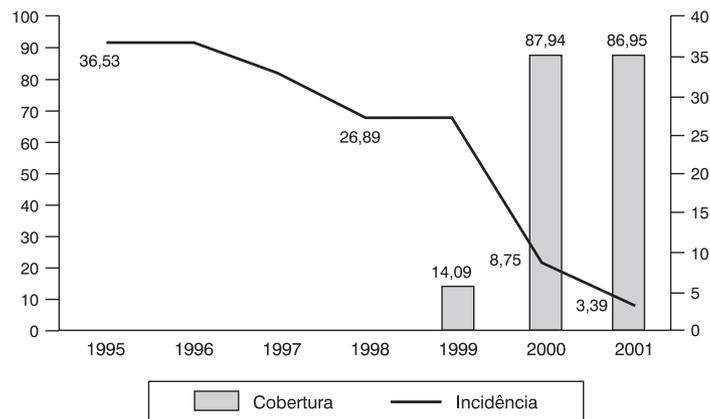


Figura 5 - Meningite por *Haemophilus influenzae b*: coeficiente de incidência e cobertura vacinal em crianças menores de um ano, RS, 1995-2001

Tabela 2 - Meningite por *Haemophilus influenzae b*: distribuição da letalidade em crianças menores de um ano, RS, 1995-2001

| Ano | Letalidade |
|------|------------|
| 1995 | 17,83 |
| 1996 | 13,16 |
| 1997 | 10,48 |
| 1998 | 13,73 |
| 1999 | 15,58 |
| 2000 | 9,38 |
| 2001 | 6,70 |

Fonte: SINAN/RS

incidência da meningite por Hib e a correspondente cobertura vacinal no estado em crianças menores de um ano, desde 1995.

Discussão

A análise dos dados apresentados deve ser criteriosa porque a vigilância epidemiológica dentro de um sistema de saúde estruturado na municipalização depende da qualidade e das experiências dos serviços. Essa qualidade varia de acordo com muitos fatores, destacando-se a amplitude do sistema, o grau de conhecimento técnico profissional, o apoio diagnóstico e laboratorial, a rotina

de investigação e divulgação dos resultados e o próprio acesso aos serviços de saúde.

A incidência das meningites no RS variou de 23,2 a 14,8/100.000 habitantes no período entre 1995 e 2001, predominando a doença de etiologia viral. Por sua vez, a meningite por Hib permaneceu sendo um problema significativo em saúde pública, requerendo cuidados permanentes da vigilância epidemiológica. Há cerca de dez anos, em quase todo o mundo, foi iniciada a vacinação contra esse microorganismo, e essa tem se tornado a principal medida preventiva contra a forma clínica mais invasiva do Hib, especialmente a meningite¹¹⁻¹⁵.

A partir de 1999, foi implantada a vacinação de rotina contra Hib em crianças menores de um ano na rede pública do RS. O objetivo da vacinação era fazer uma cobertura de 95% das crianças dessa faixa etária. A análise dos dados aqui apresentados indica que, após 1999, houve uma significativa diminuição na incidência e na letalidade da meningite por Hib. Observou-se que todas as meningites bacterianas apresentaram redução de incidência, mas com um impacto significativamente menor do que o observado para as meningites por Hib. As meningites por meningococo, por exemplo, diminuíram de 15% para 12,1% (NS), e as causadas por pneumococo, de 4,8% para 4,3% (NS). A incidência das meningites por Hib foi reduzida cerca de seis vezes (5,7%, em 1995, para 1%, em 2001; $p < 0,05$). A vacinação rotineira contra Hib tem a capacidade de prevenir a colonização de portadores, reduzir o número de portadores de Hib e, portanto, diminuir a transmissão para a população suscetível. A eficácia da vacina é elevada (95% a 100%), mas

a efetividade ainda não atingiu 100% da população-alvo, mantendo-se entre 87% e 88%. De acordo com as recomendações do *Center of Disease Control and Prevention* (CDC), as falhas vacinais contra Hib são eventos infreqüentes^{11-14,16}.

A diminuição da incidência das meningites por Hib após a implantação da vacinação contra esse agente também foi demonstrada em diversos países, incluindo europeus, norte-americanos e latino-americanos^{1-4,10,12,17,18}. No Brasil, em Londrina, o coeficiente de incidência de meningite por Hib foi reduzido de 23,91, em 1996, para 2,79/100.000 habitantes em 1999, após a introdução da vacina específica naquela cidade. Uma situação semelhante foi estabelecida em Curitiba, onde também foi implantada a vacinação na rede pública. Nos demais municípios do Paraná que não dispunham dessa vacina, os índices de incidência da meningite por Hib permaneceram praticamente inalterados¹².

Quanto à distribuição das meningites por Hib de acordo com a faixa etária dos pacientes, deve-se destacar que, desde 1965, Turk já demonstrava que, selecionando uma população de indivíduos assintomáticos, as culturas de secreção de orofaringe haviam sido positivas para Hib em 0,4% dos adultos, em 0,8% das crianças maiores de cinco anos e em 3,2% das menores de cinco anos. Assim, parece que os portadores do Hib predominam na mesma faixa etária da sua incidência, o que torna os aglomerados (creches, escolas, instituições, etc.) focos de vigilância e atenção à saúde^{12,13,15,16}.

No presente estudo, os casos de meningites por Hib foram confirmados por cultura (60% em 2001) e/ou contra-imunoeletroforese e/ou hemaglutinação de partículas de látex, resultados similares aos da literatura. Isso demonstra dois aspectos essenciais em saúde coletiva: (a) a qualidade do diagnóstico e da vigilância epidemiológica sobre a doença e (b) a confiabilidade dos dados^{12,18}.

A letalidade da meningite por Hib no RS teve uma diminuição de 17,8% em 1995, passando por 13,6% em 1999 e atingindo 6,7% em 2001, o que também está de acordo com o que tem sido referido em outros estudos^{1,10,17,18}.

No RS, a imunização contra o Hib contribuiu para diminuir a incidência da meningite por esse agente, causando significativo impacto sobre a saúde das crianças, especialmente aquelas menores de um ano. Os autores recomendam que os profissionais de saúde devam ter conhecimento da situação epidemiológica da doença, a fim de possibilitar o diagnóstico precoce e, quando necessário, iniciar imediatamente a quimioprofilaxia para os contatos íntimos. Para qualificar a vigilância também é importante que seja aumentada a quantidade do diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas através de culturas e sorotipagem. A vacinação contra Hib deve continuar sendo garantida para toda a população pediátrica.

Referências bibliográficas

- Pickering L. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000.
- Decker MD, Edwards KM. *Haemophilus influenzae* type b vaccines: history, choice and comparisons. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(9 Suppl):S11-6.
- Wenger JD. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(9 Suppl):S132-6.
- 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.
- American Academy of Pediatrics. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians (RE9606). *Pediatrics*. 1996;97(3):404-12.
- Lavigne P, Boulianne N, Fortin C, Naccache H, Douville-Fradet M. Meningococcal infections in Quebec 1991-1992. *Can Commun Dis Rep*. 1992;18:113-16.
- Centers of Disease Control and Prevention (CDC). *Haemophilus b* conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus type b* disease among infants and children two months of age and older. Recommendations of the Advisory Committee Immunization Practices. *MMWR*. 1991;40 (RR-1):1-7.
- Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the use of *Haemophilus b* conjugate vaccines and a combined diphtheria, pertussis, and *Haemophilus type b* vaccine: recommendations of the Advisory Committee Immunization Practices. *MMWR*. 1993;42 (RR-13):1-15.
- Centers of Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee Immunization Practices. *MMWR*. 1994;43 (RR-1):1.
- Bisgard KM, Kao A, Leake J, Strebel PM, Perkins BA, Wharton M. *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a child vaccine preventable disease. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:229-37.
- Santosham M, Wolff M, Reid R, Hohenboken M, Bateman M, Goepf J, et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and *Neisseria meningitidis* outer membrane protein complex. *N Eng J Med*. 1991;324:1767-72.
- Takemura NS, Andrade SM. Meningite por *Haemophilus Influenzae* tipo b em cidades do Paraná. *J Pediatr (Rio J)*. 2001; 77:387-92.
- Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Kanhty H, Nissinen A, Pekkanen E, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunised with Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 1991;164:982-6.
- Eskola J, Peltola H, Takala AK, Kanhty H, Hakulinen M, Karanko U, et al. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *N Eng J Med*. 1987;317:717-22.
- Turk DC. Distribution of *Haemophilus influenzae* in healthy human communities. In: Turk DC, May JR. *Haemophilus influenzae: its clinical importance*. 1ª ed. Londres: English University Press; 1965. p. 27.
- Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM. Decrease *Haemophilus* colonizations in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr*. 1993;122:517-23.

17. Ruocco G, Curto S, Savio M, Laurani H, Frocht R. Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en el Uruguay: experiencia e impacto. Rev Panam Salud Publica. 1999;5:200-6.
18. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children - United States, 1987-1995. MMWR. 1996;45(42):901-6.

Correspondência:
João C.B. Santana
Rua Otacílio de Oliveira, 207
CEP 91760-090 – Porto Alegre, RS
Fax: (51) 3331.3219
E-mail: jocaped@aol.com