

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO BIOMÉDICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO À SAÚDE COLETIVA**

RONALDO EWALD MARTINS

**IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA O *HAEMOPHILUS
INFLUENZAE* TIPO B NA INCIDÊNCIA DE MENINGITE NO
ESPÍRITO SANTO**

VITÓRIA

2005

RONALDO EWALD MARTINS

**IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA O *HAEMOPHILUS*
INFLUENZAE TIPO B NA INCIDÊNCIA DE MENINGITE NO
ESPÍRITO SANTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Atenção à Saúde Coletiva do Centro Biomédico, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Coletiva.
Orientador: Prof. Dr. Aloísio Falqueto.

**VITÓRIA
2005**

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

M386i Martins, Ronaldo Ewald, 1944-
Impacto da vacinação contra o *Haemophilus influenzae* tipo b na incidência de meningite no Espírito Santo / Ronaldo Ewald Martins. – 2005.
113 f. : il.

Orientador: Aloísio Falqueto.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro Biomédico.

1. Meningite por *Haemophilus* - Prevenção - Espírito Santo (Estado).
2. Vacinação - Espírito Santo (Estado). 3. Métodos estatísticos. I. Falqueto, Aloísio. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro Biomédico. III. Título.

CDU: 614

À minha mulher Ana, a meus filhos Felipe, Paulo e Julia pela compreensão, carinho, paciência e estímulo em mais uma etapa tão importante da vida.

A meu pai Jolindo, que de algum lugar ainda estimula minha necessidade de estudar e aprender.

Às crianças e seus familiares que não tiveram o benefício da vacina e perderam a batalha contra a meningite.

AGRADECIMENTOS

Aos professores do Mestrado que me ajudaram a enxergar o mundo por outros ângulos, ora instigantes ora desafiadores. À Profa. Maria Helena Costa Amorim, que me propôs, em tempo, mudar o objeto de dissertação, à Profa. Marta Zorzal e Silva, brilhante expositora de ciência política, à Profa. Eliana Zandonade e Patrícia Mendes Victorino da Silva, pela ajuda nos caminhos da estatística.

Agradecimento muito especial ao Prof. Aloísio Falqueto, ilustre orientador, que com enorme discrição, educação e simplicidade me privilegiou com sua sabedoria.

A Charles Gonçalves e Maria Goretti Trarbach Bremenkamp, da Biblioteca do Centro Biomédico (CBM), pela ajuda e presença constantes. À Profa. Lucileide Lima, do Departamento de Ciência da Informação da UFES. A todos os outros funcionários da UFES que me ajudaram de alguma forma.

À Coordenação de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde (SESA, ES) em especial à Vera Zotic Finamore, pela competência e disponibilidade; ao Programa Estadual de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis; nas pessoas de Marta Casagrande Koehler, Rita de Cássia de Almeida Teixeira, Yeda Célia Silva Eugênio; pela ajuda inestimável; a Elaine Cristina Barbosa da Silva (Núcleo de Sistemas de Informações em Saúde); a Jaqueline Rosa Depiante, artista da computação gráfica; aos funcionários do Laboratório Central (LACEN) e demais funcionários que me ajudaram direta ou indiretamente.

Ao Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG), nas pessoas de Ana Quiroga Cortes e Diana de Oliveira Frauches, pelos dados e informações; à Dra. Rosana Alves, pela avaliação crítica e muito proveitosa; a Murilo Gimenes Rodrigues pela troca de idéias; aos atuais colegas do Pronto Socorro, pelo estímulo.

A Cláudio José Maltinti (IBGE-Vitória), pelos dados e orientações. À Eugênia Magna Broseguini, da Biblioteca Estadual (ES), pela revisão e normalização.

À minha filha Julia, pelas inesgotáveis correções ortográficas, carinho, paciência e disponibilidade. Ao sobrinho Marcus Nascimento Ottoni e Terezinha Mangueira Saleme pelas traduções.

A meus colegas de Clínica, Sandra, Helia, Penha e Vitor, pelo estímulo, compreensão e paciência.

E a todas as outras pessoas que por falha de memória não foram mencionadas aqui, mas que por gratidão não serão esquecidas.

“O pessimista reclama do vento.
O otimista torce para ele mudar de direção.
O realista ajusta as velas”.
(ditado popular).

RESUMO

Em julho de 1999 uma vacina conjugada contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) começou a ser utilizada em crianças no Estado do Espírito Santo. Com o objetivo de avaliar o impacto da vacinação na incidência da meningite causada pelo Hib foram utilizados dados da Secretaria de Estado da Saúde (SESA, ES) e feito um levantamento dos casos ocorridos entre 1993 e 2004. Do total de 406 casos de meningite Hib ocorridos no período, foram estudados os 359 casos ocorridos em crianças com menos de 5 anos, especificando os menores de 1 ano e a faixa de 1 a 4 anos. No ano 2000 o Estado contava com 77 municípios, 3.097.232 habitantes e 284.436 crianças com menos de 5 anos, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os coeficientes foram calculados para 100.000 habitantes por faixa etária. Considerou-se como pré-vacinal o período entre 1993 e 1999 e como pós-vacinal o período entre 2000 e 2004. A Vacina foi aplicada aos 2, 4 e 6 meses, sem reforço no primeiro ano de vida e em dose única no segundo ano. Os resultados mostraram que nos municípios com maior número de crianças menores de 5 anos a média de incidência no período pré-vacinal foi maior que o dobro da média de incidência nos municípios com menor número de crianças naquela faixa etária (12,54 e 4,13 respectivamente). Do período pré-vacinal para o pós-vacinal, a média de coeficientes nos menores de 1 ano declinou de 50,57 para 4,88 ($p= 0,003$), e na faixa de 1 a 4 anos declinou de 8,43 para 0,86 ($p= 0,003$). O sexo predominante foi o masculino (54,87%). Não foi observada predominância estatística na distribuição sazonal dos casos. A letalidade nos menores de 5 anos foi 15,59%. Detalhada por faixa etária, a letalidade mostrou 19,81% nos menores de 1 ano e 9,52% na faixa de 1 a 4 anos. Concluiu-se que houve grande impacto da vacinação na incidência de meningite Hib em menores de 1 ano e também nas crianças de 1 a 4 anos, determinando importante mudança dos coeficientes nas faixas avaliadas e também no percentual de participação de outras idades. O declínio surpreendente e rápido dos coeficientes nas crianças de 1 a 4 anos sugeriu forte evidência da ocorrência do efeito de imunidade de massa. Observou-se também grande alteração no percentual de casos por faixa etária após a vacinação. Os maiores de 5 anos que representavam 8,71% dos casos, no período pré-vacinal, passaram a representar 38,46% dos casos no período pós-vacinal. Os 47 casos ocorridos em maiores de 5 anos não foram objeto desta dissertação, sendo abordados somente nas considerações finais.

Palavras-chave: meningite por *Haemophilus*; Vacinação; Prevenção e controle; Estatística e dados numéricos.

ABSTRACT

In July 1999, a conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type b (Hib) began to be used in children in Espírito Santo State. With the object of evaluating the impact of vaccination on the incidence of meningitis caused by Hib, the State Secretariat of Health (SESA, ES) data were used and a survey of the cases occurred in the period 1993 – 2004 was carried out. Of a total of 406 meningitis Hib cases that occurred during such period, 359 cases which occurred in children under 5 years old were studied, specifying those under 1 year old and the 1 – 4 year-old group. In the year 2000, the State had 77 counties, 3.097.232 inhabitants, and 284.436 children under 5 years old, according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). The rates were calculated for 100.000 inhabitants for each age span. The period 1993 – 1999 was considered as pre-vaccine and the period 2000 – 2004 as post-vaccine. The Vaccine was administered at 2, 4, and 6 months of age, with no booster in the first year of life and in a sole dose in the second year. Results showed that in the counties with a larger number of children under 5 years old, the average incidence in the pre-vaccine period was higher than double the average incidence in the counties with a smaller number of children in that age span (12,54 and 4,13, respectively). From the pre-vaccine period to the post-vaccine period, the average rate in those under 1 year old declined from 50,57 to 4,88 ($p=0,003$), and in the 1 – 4 year-old group it declined from 8,43 to 0,86 ($p=0,003$). The predominant gender was male (54,87%). No statistical predominance was observed in the seasonal distribution of cases. Lethality in those under 5 years old was 15,59%. When detailed by age span, lethality showed 19,81% in those under 1 year old and 9,52% in the 1 – 4 year-old group. The conclusion was that there was a great impact of vaccination upon the incidence of meningitis Hib in children under 1 year old, and also in children 1 – 4 years old, determining a significant change in the rates of the evaluated age spans, and also in the other ages participation rate. The surprising and sudden decline of the rates in children 1 – 4 years old suggested a strong evidence of the occurrence of a mass immunity effect. It was also observed a great alteration in the case rate by age span after vaccination. The children above 5 years old, who represented 8,71% of the cases in the pre-vaccine period, came to represent 38,46% of the cases in the post-vaccine period. The 47 cases that occurred in children above 5 years old were not object of this dissertation, and were only mentioned in the final comments.

Keywords: meningitis, *Haemophilus*; Vaccination; Prevention & control; Statistics & numeral data.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Meningite Hib no Espírito Santo entre 1993 e 2004 – Casos, médias, desvio padrão no período anterior à vacina (1993 a 1999) e período posterior à vacina (2000 a 2004). Coeficientes por 100.000 por faixa etária XX
- Tabela 2 Vacinação Hib no Espírito Santo – Cobertura vacinal e incidência por faixa etária - Coeficientes por 100.000 por faixa etáriaXX
- Tabela 3 Meningite Hib nos municípios do Espírito Santo – Comparação da média de coeficientes de incidência entre municípios com mais de 5.000 crianças menores de 5 anos (*municípios A*) e municípios com menos de 5.000 menores de 5 anos (*municípios B*) - Coeficientes por 100.000 menores de 5 anosXX
- Tabela 4 Vacinação de meningite Hib no Espírito Santo – 1999 a 2004 – Número e percentual de municípios que alcançaram 95% de cobertura vacinal – Homogeneidade alcançada no período de vacinação - Grupo A: 11 municípios com mais de 5000 crianças menores de cinco anos - Grupo B: 67 municípios com menos de 5000 crianças menores de cinco anos.....XX
- Tabela 5 Distribuição de 24 casos de Meningite Hib no período pós-vacinal (2000 a 2004), de acordo com a possibilidade de vacinaçãoXX

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 Cobertura vacinal e impacto na incidência de meningite Hib no Espírito Santo entre 1993 e 2004 - Coeficientes por faixa etáriaXX
- Gráfico 2 Meningite por pneumococo e por Hib no Espírito Santo entre 1995 e 2004 – comparação das colunas de incidência nos menores de de 5 anosXX
- Gráfico 3 Distribuição sazonal de 288 casos de meningite Hib no Espírito Santo em menores de 5 a anos de idade no período de 1995 a 2004.....XX

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Distribuição da meningite Hib nos municípios entre 1993 e 1999
– 335 casos em 49 (63,63%) municípios.....XX
- Figura 2 Distribuição da meningite Hib nos municípios no ano 2000 - 14
casos em 10 (12,98%) municípios.....XX
- Figura 3 Distribuição da meningite Hib nos municípios entre 2001 a 2004
10 casos em 8 (10,25%) municípios.....XX

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAP	American Academy of Pediatrics (Academia Americana de Pediatria).
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices (Comitê de Recomendações de Práticas em Vacinação (CDC, EUA).
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil).
API	Avaliação do Programa de Imunizações.
BCG	Bacilo de Calmette Guerin.
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Centro de Prevenção e Controle de Doenças, CDC, EUA).
C	Complemento.
CE	Coordenadoria de Epidemiologia (MS, Brasil).
CENEPI	Coordenadoria Nacional de Epidemiologia (MS, Brasil).
CIE	Contraímunoeletroforese.
CRM ₁₉₇	Cross-reacting mutant (mutante não tóxico da toxina diftérica).
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica.
DATASUS	Tecnologia de Informação do Sistema Único de Saúde.
DDTR	Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória (MS, Brasil).
DIO	Diário Oficial da União.
DPT	Difteria-Pertussis-Tétano (vacina de toxóides diftérico e tetânico e antígenos pertussis de células inteiras).
DPaT	Difteria-Pertussis-Tétano (vacina de toxóides diftérico e tetânico e antígenos pertussis acelulares).
dT	Difteria e Tétano (Toxóides e diftérico, vacina - tipo adulto).

DT	Difteria e Tétano (Toxóides diftérico e tetânico - vacina tipo infantil).
ES	Estado do Espírito Santo (BRASIL).
EUA	Estados Unidos da América.
FIOCRUZ	Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Brasil.
FNT	Fator de Necrose Tumoral.
FNS	Fundação Nacional de Saúde (MS, Brasil).
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde (MS, Brasil).
GMT	Geometric mean titer (título geométrico médio).
HbOC	Vacina Hib conjugada com oligossacarídeo CRM ₁₉₇ (mutante não tóxico da toxina diftérica).
HB	Vacina de Hepatite B.
Hi	<i>Haemophilus influenzae</i> .
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.
HINSG	Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (IESP/SESA, ES).
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brasil).
IC	Intervalo de confiança.
Ig	Imunoglobulina.
IESP	Instituto Estadual de Saúde Pública (ES).
IL-1	Interleucina 1.
IPV	Inactive polio vaccine (Vacina inativada de poliomielite).
LACEN	Laboratório Central (SESA, ES).
LCR	Líquido céfalo-raquidiano.
MS	Ministério da Saúde (Brasil).

NaCl	Cloreto de Sódio.
NAD	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina.
NADP	Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina.
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde.
OPV	Oral polio vaccine (Vacina atenuada de poliomeilite) .
OR	<i>odds ratio</i> (Estatística - Razão de chance).
P	Pertussis.
PCR	Polimerase chain reaction (reação em cadeia de polimerase).
PNI	Programa Nacional de Imunizações.
PRP	Fosfato de Polirribosil-ribitol.
PRP-D	Fosfato de Polirribosil-ribitol conjugado com o toxóide diftérico.
PRP-OMP	Fosfato Polirribosil-ribitol conjugado com o complexo protéico da membrana externa da <i>Neisseria meningitidis</i> .
PRP-P	Fosfato Polirribosil-ribitol combinado com vacina Pertussis.
PRP -T	Fosfato Polirribosil-ribitol combinado com o toxóide tetânico.
q.s.p.	Quantidade suficiente para.
RJ	Estado do Rio de Janeiro.
SESA	Secretaria de Estado da Saúde (ES, BRASIL).
SI-PNI	Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasil).
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Brasil).
SINASC	Sistema de Informações de Nascidos Vivos (Brasil).
SNC	Sistema Nervoso Central.
SPEI	Superintendência de Planejamento, Epidemiologia e Informação (SESA, ES).

SUS	Sistema Único de Saúde, (BRASIL).
UVE	Unidade de Vigilância Epidemiológica.
UI	Unidades Internacionais.
WHO	World Health organization (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	22
2.1 REFERENCIAL HISTÓRICO	22
2.2 O MICROORGANISMO	24
2.3 TAXONOMIA	25
2.4 IMUNIDADE	26
2.5 PATOGÊNESE	27
3 EPIDEMIOLOGIA	28
3.1 RESERVATÓRIO	28
3.2 SUSCETIBILIDADE	28
3.3 TRANSMISSÃO.....	29
3.4 PERÍODO DE INCUBAÇÃO	29
3.5 INCIDÊNCIA	29
3.6 IDADE	30
3.7 SEXO	30
3.8 PADRÃO SAZONAL	31
3.9 FATORES DE RISCO	31
3.10 ADOECIMENTO SECUNDÁRIO	32
3.11 LETALIDADE.....	32

4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	33
5 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	34
6 A VACINA HIB	35
6.1 VACINA HIB POLISSACARÍDICA	35
6.2 VACINAS HIB CONJUGADAS	36
6.2.1 Redução do portador nasofaríngeo com as vacinas Hib conjugadas	39
6.2.2 Combinações e associações com a vacina Hib conjugada	40
6.3 JUSTIFICATIVA DA VACINAÇÃO	43
6.4 A VACINAÇÃO CONTRA O HIB NO BRASIL	44
7 OBJETIVO	45
8 METODOLOGIA	45
8.1 TIPO DE ESTUDO	45
8.2 VARIÁVEIS AVALIADAS	48
8.4 CRITÉRIOS	49
8.4.1 Definição de caso	49
8.4.2 Critério de exclusão	50
8.4.3 Critério de imunização	50
8.4.4 Meta de cobertura vacinal e homogeneidade	51
8.4.5 Critério de falha vacinal	51

9 RESULTADOS	52
9.1 COEFICIENTES DE INCIDÊNCIA ANTES E DEPOIS DA VACINAÇÃO	52
9.2 COBERTURA VACINAL, HOMOGENEIDADE, E QUEDA DE INCIDÊNCIA DA MENINGITE HIB.....	53
9.3 SAZONALIDADE.....	56
9.4 SEXO.....	56
9.5 LETALIDADE	57
9.6 DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS NOS MUNICÍPIOS	57
9.7 RESULTADOS DA VACINAÇÃO, COBERTURA VACINAL E HOMOGENEIDADE.....	60
9.8 OCORRÊNCIA DE CASOS DE MENINGITE HIB APÓS A VACINAÇÃO E SUA DISTRIBUIÇÃO NOS MUNICÍPIOS	61
10 DISCUSSÃO	63
11 CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
12 CONCLUSÕES	74
13 REFERÊNCIAS	76
APÊNDICES	
APÊNDICE A TABELAS ESTATÍSTICAS	84
APÊNDICE B DADOS SOBRE O ESPÍRITO SANTO	85

ANEXOS

ANEXO A MAPA DO ESPÍRITO SANTO E LISTA DE MUNICÍPIOS86

ANEXO B FICHA DE INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE MENINGITE DO SINAN (CENEPI02.16 11/06/02) FRENTE E VERSO.....88

ANEXO C BULA DA VACINA HIBTITER – LABORATÓRIO LEDERLE – FRENTE E VERSO.....90

ANEXO D BULA DA VACINA COMBINADA DPT e HIB (VACINA TETRA-BACTERIANA) DO INSTITUTO BIO-MANGUINHOS – FRENTE E VERSO.. 92

ANEXO E LISTA DE VACINAS COMBINADAS COM A VACINA HIB.....94