

# Impacto da vacinação contra o *Haemophilus influenzae* b na redução de meningites, Goiás

## Impact of *Haemophilus influenzae* b (Hib) vaccination on meningitis in Central Brazil

Luciana Leite Pineli Simões<sup>a</sup>, Ana Lúcia S S Andrade<sup>b</sup>, Cristina A Laval<sup>c</sup>, Renato M Oliveira<sup>b</sup>, Simone A Silva<sup>b</sup>, Celina M T Martelli<sup>b</sup>, Sueli L de A Alves<sup>d</sup>, Robmary M Almeida<sup>d</sup> e João G Andrade<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Hospital de Doenças Tropicais. Goiânia, GO, Brasil. <sup>b</sup>Departamento de Saúde Coletiva Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO, Brasil. <sup>c</sup>Secretaria da Saúde do Município de Goiânia. Goiânia, GO, Brasil. <sup>d</sup>LACEN. Secretaria da Saúde do Estado de Goiás. Goiânia, GO, Brasil. <sup>e</sup>Departamento de Medicina Tropical. Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO, Brasil

### Descritores

*Haemophilus influenzae* tipo b.  
Meningite por *Haemophilus*,  
prevenção. Vacinas anti-*Haemophilus*.  
Efetividade.

### Resumo

#### Objetivo

Avaliar o impacto da vacinação contra o *Haemophilus influenzae* b na incidência de meningites em crianças menores de cinco anos de idade.

#### Métodos

Utilizou-se o delineamento tipo “antes-depois” para comparar as taxas de incidência de meningites por *Haemophilus influenzae* b nos períodos pré-vacinação (julho/95-junho/99) e pós-vacinação (julho/99-junho/2001) no Estado de Goiás. A definição de caso de meningite bacteriana seguiu os critérios da Organização Mundial de Saúde. As taxas de meningite por *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* foram utilizadas para efeito de comparação. Para análise estatística foram utilizados o teste de  $\chi^2$  e o *t* de Student. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

#### Resultados

Foi detectada meningite bacteriana aguda em 979 crianças no período de estudo. A incidência de meningite por *Haemophilus influenzae* b diminuiu de  $10,8 \times 10^5$  no período pré-vacinal para  $2,3 \times 10^5$  no segundo ano pós-vacina, significando 78% de redução no risco, principalmente na faixa etária de 7-23 meses ( $p < 0,05$ ). Foram prevenidos 65 casos de meningite por *Haemophilus influenzae* b. Observou-se aumento na incidência de meningite por *S. pneumoniae*. Foi observada falha vacinal em um caso.

#### Conclusões

Expressivo declínio da incidência de meningite por *Haemophilus influenzae* b foi detectado, precocemente, logo após o primeiro ano de introdução da vacina contra o *Haemophilus influenzae* b. Assim, se faz necessária a vigilância contínua com instrumental de alta acurácia para: (i) detectar re-emergência do *Haemophilus influenzae* b; (ii) avaliar possibilidade de falha vacinal; (iii) identificar mudanças no padrão dos sorotipos do *H. influenzae*.

### Keywords

*Haemophilus influenzae* type b.  
Meningitis, *Haemophilus*, prevention  
control. *Haemophilus* Vaccines.  
Effectiveness.

### Abstract

#### Objective

To assess the impact of the *Haemophilus influenzae* b (Hib) conjugate vaccine in reducing the incidence of meningitis among children under five years old.

### Correspondência para/ Correspondence to:

Luciana Leite Pineli Simões  
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública  
Rua Delenda Rezende de Melo, S/N  
Setor Universitário  
74605-050 Goiânia, GO, Brasil  
E-mail: pineli@doutor.com.br

Financiado pela Division of Vaccines and Immunization from the Pan American Health Organization, World Health Organization; the Bill and Melinda Gates Children's Vaccine Program e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - Processos ns. 520399/00-5 e 300443/97-3).  
Recebido em 7/10/2003. Aprovado em 10/5/2004.

### Methods

A 'before-after' design was used to compare Hib meningitis incidence rates in the pre-vaccine (July 1995 - June 1999) and post-vaccine (July 1999 - June 2001) periods in the state of Goiás, central Brazil. Bacterial meningitis case definition was based on World Health Organization criteria. Incidence rates of *S. pneumoniae* and *N. meningitidis* were used for comparison purposes. Chi-squared and Student's *t* tests were used for statistical analysis. *P*-values below 0.05 were considered as statistically significant.

### Results

979 children with acute bacterial meningitis were detected throughout the entire period. The incidence rate of Hib meningitis decreased from 10.8 ( $\times 10^5$ ) in the pre-vaccine period to 2.3 ( $\times 10^5$ ) in the 2<sup>nd</sup> year post vaccination, leading to a risk reduction of 78%, targeted to the 7-23 months age group ( $p < 0.05$ ). A total of 65 cases of Hib meningitis were prevented. An increase in *S. pneumoniae* meningitis was observed. Vaccine failure was detected in one child.

### Conclusions

This study showed that mass immunization with Hib conjugate vaccine brought about an expressive decline in childhood Hib meningitis in Goiás soon after the first year. Notwithstanding, an enhancement of surveillance using high-accuracy tools is essential to: (i) detect a possible reemergence of Hib; (ii) identify vaccine failure, and (iii) monitor changes in the *H. influenzae* serotype profile over time.

## INTRODUÇÃO

As meningites bacterianas agudas constituem importante causa de morbi-mortalidade na infância. O *Haemophilus influenzae* b (Hib) é um agente etiológico de meningites agudas na infância em grande parte dos países onde a vacina conjugada ainda não foi introduzida. Nessas regiões, o Hib está entre as três primeiras causas de morte em menores de cinco anos.<sup>18</sup> Na América Latina a importância do Hib como agente etiológico de doenças invasivas em crianças foi recentemente ressaltado em uma revisão sistemática de vigilância laboratorial do *H. influenzae*.<sup>1</sup> O expressivo impacto da introdução da vacina conjugada Hib na redução das doenças invasivas está bem documentado em regiões industrializadas como Estados Unidos e diversos países da Europa e, mais recentemente, em alguns locais da América Latina.<sup>9</sup> Apesar da existência da vacina conjugada, esta ainda não foi introduzida na maioria dos países em desenvolvimento, especialmente do continente Africano e Asiático e, desse modo, milhões de crianças continuam sem proteção para doenças invasivas causadas por Hib.<sup>5,17</sup> A escassez de dados locais de incidência, o alto custo da vacina e o desconhecimento da efetividade da vacina, em populações com características epidemiológicas e genéticas diferentes das dos países desenvolvidos, têm limitado sua incorporação aos programas de imunizações na maioria dos países em desenvolvimento.

Em diversos países industrializados, a existência de sistemas de vigilância eficientes viabilizou uma linha

de base epidemiológica facilitando o monitoramento da meningite por Hib, em condições programáticas, para nortear novas ações e políticas em saúde pública. Na América Latina, a vacina foi inicialmente introduzida no Uruguai em 1994, e posteriormente na Costa Rica e Chile. Atualmente a vacina faz parte dos programas nacionais de imunizações da quase totalidade dos países da região.<sup>17</sup> No Brasil, o papel do Hib em doenças invasivas em menores de cinco anos tem sido avaliado por estudos isolados, retrospectivos, utilizando dados de hospitais e/ou laboratórios de referência.<sup>6</sup> A vacina contra o Hib foi incorporada à rotina do programa nacional de imunizações (PNI) em meados de 1999 e publicações sobre o impacto da vacinação ainda são escassas.<sup>12,13</sup>

O presente estudo tem como objetivo avaliar o impacto da vacinação contra o Hib na redução de meningites em menores de cinco anos após os dois primeiros anos da introdução da vacina conjugada.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado no Estado de Goiás e incluiu 979 crianças de dois a 59 meses com diagnóstico de meningite bacteriana aguda no período de primeiro de julho de 1995 a 30 de junho de 2001. Para avaliação da efetividade da vacina contra o Hib no risco de aquisição de meningites utilizou-se o delineamento tipo "antes-depois". O período prévio à implementação da vacina (julho de 1995 a junho de 1999) foi considerado como período pré-vacinal, e a fase posterior (julho de 1999 a junho de 2001), como período pós-vacinal.

A vacina contra Hib conjugada com a proteína diftérica (CRM<sub>197</sub>; HibTITER®; Wyeth® Lederle) foi aplicada de julho a novembro de 1999. A partir desta data foi utilizada a vacina composta pelo polissacarídeo de Hib conjugado com o toxóide tetânico (PRP-T) produzida pelo laboratório nacional Biomanguinhos (Fundação Oswaldo Cruz – Ministério da Saúde). A vacina foi administrada em três doses para menores de 12 meses (dois, quatro e seis meses de idade) e dose única para crianças de 12 a 24 meses.

O diagnóstico de meningite bacteriana aguda foi realizado de acordo com critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>15,16</sup> Caso confirmado foi definido pelo isolamento microbiológico ou detecção de antígeno (aglutinação em látex ou contraímunoelctroforese) em líquido. Para objetivo de vigilância, a OMS recomenda que se inclua também a definição de caso provável de meningite bacteriana (pMBA).<sup>15</sup> Assim, a definição de caso provável se baseou na suspeita clínica de meningite associada à presença de líquido turvo e com pelo menos um dos seguintes achados no exame do líquido: proteinorraquia  $\geq 100$  mg/dl, glicorraquia  $\leq 40$  mg/dl, leucorraquia  $\geq 100$  células/dl com  $\geq 80\%$  de neutrófilos.

Os dados de meningite bacteriana de casos hospitalizados de julho de 95 a abril de 2000 foram obtidos utilizando-se a abordagem de “reconciliação de informações”.<sup>11</sup> Com base nessa estratégia, diversas fontes de dados foram utilizadas com intuito de maximizar a coleta de informações, garantindo melhor qualidade e quantidade de dados. A Secretaria Estadual de Saúde (SES) de Goiás mantém um sistema de vigilância para doenças de notificação compulsória desde 1976 quando foi criado o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica. A partir de 1997 os dados passaram a ser armazenados no programa SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação). Além desses, foram incluídos como fonte de dados, livros de registro do LACEN (Laboratório Central - Goiás), de hospitais pediátricos e de notificação de doenças dos serviços de controle de infecção hospitalar, fichas de investigação epidemiológica e declarações de óbito. Uma base de dados única foi construída para incorporar todos os dados obtidos das diversas fontes. Posteriormente os registros foram confirmados ou excluídos de acordo com informações adicionais dos prontuários, adotando-se a definição de caso anteriormente mencionada.

A partir de maio de 2000 um sistema de vigilância prospectiva ativa populacional foi implementado para detecção de casos de meningite bacteriana aguda em menores de cinco anos de idade na cidade de Goiânia para onde são referenciados cerca de 70% dos casos

do Estado. Todos os hospitais pediátricos da cidade foram incluídos na rede de vigilância intensificada. Foram coletados dados demográficos e clínicos. O status vacinal, incluindo datas e número de doses da vacina contra Hib, foi obtido da caderneta de vacinação da criança.

O diagnóstico laboratorial seguiu as recomendações da Organização Mundial da Saúde.<sup>16</sup> O líquido foi semeado em meio de cultura ágar chocolate enriquecido com fatores X e V. Para sorotipagem dos isolados de *Haemophilus influenzae* utilizou-se antisoros Difco®.

Para o cálculo dos coeficientes de incidência utilizaram-se estimativas populacionais obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Os casos de meningite por *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* foram utilizados para efeito de comparação. O número de casos prevenidos por agente etiológico no primeiro e segundo anos pós-vacina foi estimado com base na incidência acumulada do período pré-vacinal. Utilizou-se uma adaptação do método analítico-gráfico em uso no *Center for Diseases Control and Prevention* (Atlanta, USA) para doenças de notificação compulsória para comparação do número de casos de meningite entre os períodos pré e pós-introdução da vacina contra o Hib.<sup>3</sup> Nesse método, o número de casos de meningite ocorridos no período pré-vacinal foi considerado como valor histórico (valor esperado) e comparado com o número de casos do primeiro e segundo ano após a introdução da vacina (valores observados). Foi construído gráfico de barra utilizando um eixo vertical cruzando, no valor da unidade (ponto 1), eixo horizontal em escala logarítmica. Os resultados foram apresentados em termos de razão “r”, calculado como o número de casos observados, por agente etiológico, pela média aritmética do número de casos esperados. Sobre esse eixo vertical, foi construída uma barra horizontal para cada agente etiológico com o valor de “r”. As barras foram dispostas à direita ou à esquerda do eixo vertical, respectivamente, se a razão foi maior ou menor que o valor da unidade e preenchidas com hachurado. Intervalos de confiança, baseados na teoria de distribuição normal, foram construídos para “r”, e a extensão da barra que excedeu o limite de confiança foi representada por barras brancas. Foi considerado “excesso” de casos o valor que superou o limite superior do IC 95%, e “decréscimo”, o valor menor que o limite inferior.

Comparações entre proporções foram avaliadas pelo teste de  $\chi^2$  e diferenças entre médias pelo teste *t* de Student. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. A análise de dados foi rea-

**Tabela 1** - Características dos casos de meningite bacteriana aguda nos períodos pré e pós-vacinação.

Características	Pré-vacina (N=752)		Pós-vacina (N=227)	
	N (%)	IC 95%	N (%)	IC 95%
<b>Idade</b>				
2-6 meses	156 (20,7)	17,9-23,8	59 (26,0)	20,4-32,2
7-23 meses	319 (42,4)	38,8-46,0	85 (37,4)	31,1-44,1
24-59 meses	277 (36,8)	33,4-40,4	83 (36,6)	30,3-43,2
Média (desvio-padrão)	20,7 (15,5)		21,1 (17,9)	
Mediana	16		12	
<b>Sexo*</b>				
Masculino	427(56,8)	53,1-60,3	134(59,0)	52,3-65,5
Feminino	325 (43,2)	39,7-46,9	92 (40,5)	34,1-47,2
<b>Óbitos</b>				
Hi 25 (24,3)	103 (13,7)	11,4-16,4	33 (14,5)	10,2-19,8
SP 4 (3,9)	16,4-33,7	4 (12,1)	3,4-28,2	
NM	1,1-9,6	7 (21,2)	9,0-38,9	
Outros	13 (12,6)	6,9-20,6	1 (3,0)	0,1-15,8
pMBA	3 (2,9)	0,6-8,3	3 (9,2)	1,9-24,3
<b>Agente etiológico**</b>				
Hi	58 (56,3)	46,2-66,1	18 (54,5)	36,4-71,9
SP	194 (25,8)	22,7-29,1	36 (15,9)	11,4-21,3
NM	20 (2,7)	1,7- 4,2	29 (12,8)	8,7-17,8
Outros	79 (10,5)	8,5-13,0	22 (9,7)	6,2-14,3
pMBA	15 (2,0)	1,1-3,3	9 (3,9)	1,8-7,4
	444 (59,0)	55,4-62,6	131 (57,7)	51,0-64,2

\*Um caso sem informação

\*\*Hi: *Haemophilus influenzae*; SP: *Streptococcus pneumoniae*; NM: *Neisseria meningitidis*; pMBA: Provável Meningite Bacteriana Aguda

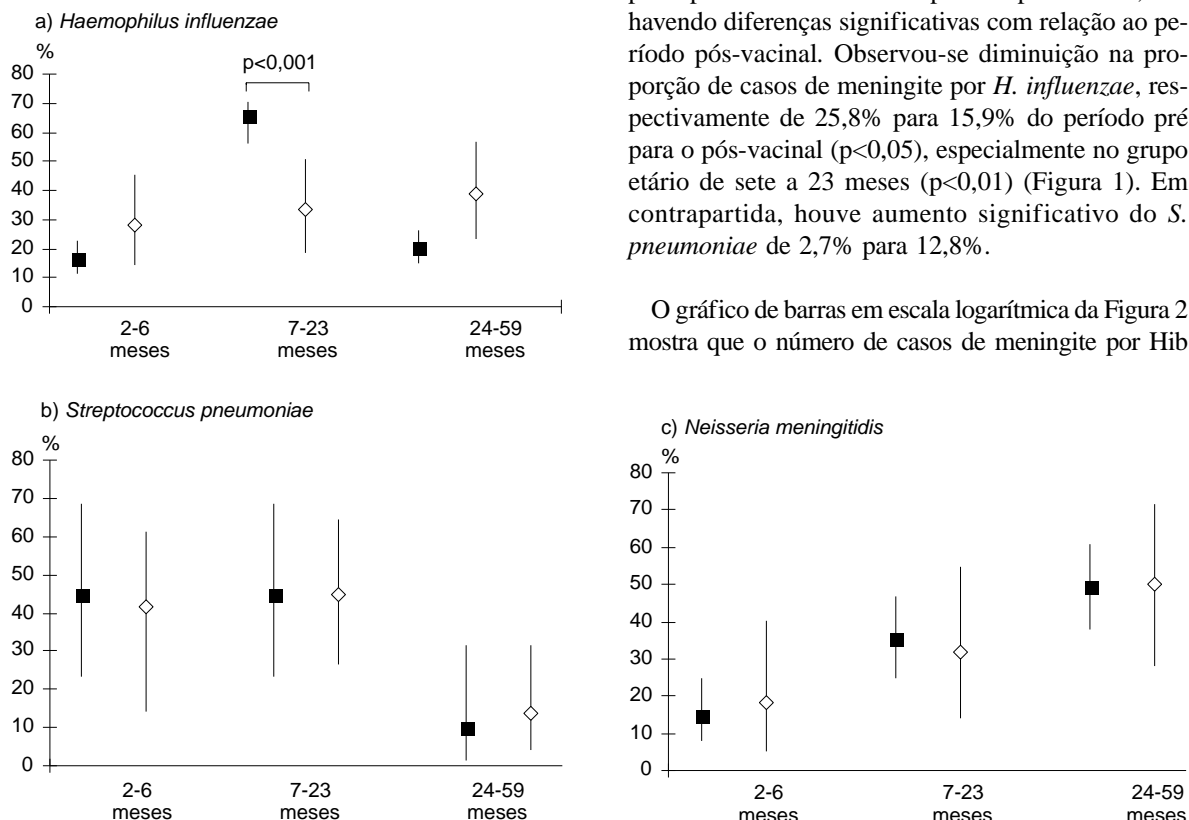
lizada pelos programas SPSS (v. 10.0.1) e Epi Info 6.04d.

## RESULTADOS

No período de julho de 1995 a junho de 2001 foram detectados 979 casos de meningite bacteriana em crianças de dois a 59 meses no Estado de Goiás,

sendo 752 no período pré-vacina contra o Hib, e 227 no período pós-vacinação (Tabela 1). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as faixas etárias entre o período pré e pós-vacinação. Em ambos os períodos houve maior proporção de casos no sexo masculino ( $p < 0,05$ ). A letalidade geral não variou entre os períodos, porém, o *H. influenzae* foi a principal causa de óbitos no período pré-vacinal, não havendo diferenças significativas com relação ao período pós-vacinal. Observou-se diminuição na proporção de casos de meningite por *H. influenzae*, respectivamente de 25,8% para 15,9% do período pré para o pós-vacinal ( $p < 0,05$ ), especialmente no grupo etário de sete a 23 meses ( $p < 0,01$ ) (Figura 1). Em contrapartida, houve aumento significativo do *S. pneumoniae* de 2,7% para 12,8%.

O gráfico de barras em escala logarítmica da Figura 2 mostra que o número de casos de meningite por Hib



**Figura 1** – Proporção de casos de meningite bacteriana por faixa etária e período vacinal segundo agente etiológico. As linhas verticais representam a amplitude do IC 95% das proporções. O símbolo ■ representa a proporção de casos período pré-vacinal e o símbolo ◇ no período pós-vacinal.

**Tabela 2** - Coeficientes de incidência e casos de meningite prevenidos pela vacinação.

	<i>Haemophilus influenzae</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Neisseria meningitidis</i>		Provável Meningite	
	pre- Vacina*	pós-vacina 1º ano** 2º ano***	pre- vacina	pós-vacina 1º ano 2º ano	pre- vacina	pós-vacina 1º ano 2º ano	pre- vacina	pós-vacina 1º ano 2º ano
N casos detectados	48****	25 11	5	12 17	20	9 13	111	73 58
Coef. incidência (x10 <sup>5</sup> )	10,8	5,3 2,3	1,1	2,6 3,6	4,4	1,9 2,7	24,8	15,7 12,2
N casos esperados*****	-	50 51	-	5 5	-	20 21	-	115 118
Casos prevenidos/ excesso*****	-	-25 -40	-	+7 +12	-	-11 -8	-	-42 -60

\*julho/95-junho/99: população de 2-59 m de idade =447.623

\*\*julho/99-junho/00: população de 2-59 m de idade =465.663

\*\*\*julho/00-junho/01: população de 2-59 m de idade =474.743

\*\*\*\*Média do número de casos detectados no período pré-vacinal (julho/95-junho/99)

\*\*\*\*\* (Incidência no período pré-vacinal x denominador do período pós-vacinal / 100.000)

\*\*\*\*\* (N de casos detectados - N de casos esperados). (-) = N prevenidos; (+) = N em excesso

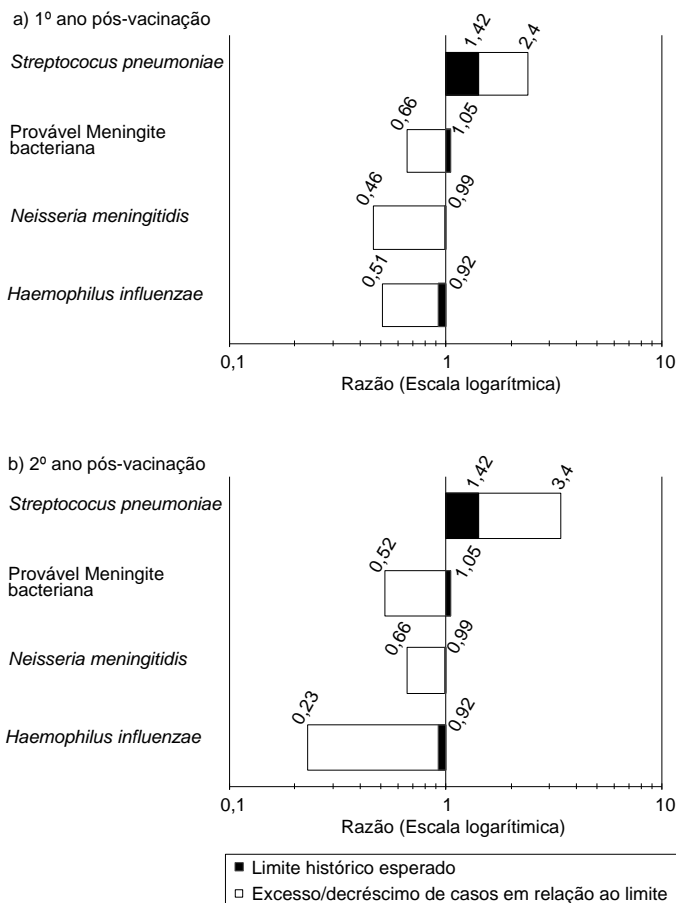
diminuiu 41% nos primeiros 12 meses (esperado 0,92 – obtido 0,51) após a introdução da vacina e 69% no ano subsequente (esperado 0,92 – obtido 0,23) contrastando com o aumento de meningite por *S. pneumoniae* de 98% nos primeiros 12 meses (esperado 1,42 – obtido 2,40) e 198% no ano seguinte (esperado 1,42 – obtido 3,40). O número de casos de meningite por *N. meningitidis* foi reduzido em 53% no primeiro período pós-vacina e 33% no segundo. Em relação aos prováveis casos de meningite houve uma redução de 39% no primeiro período pós-vacina e 53% no segundo.

Comparando-se os coeficientes de incidência do período pré-vacinal (10,8x10<sup>5</sup>) com o segundo ano pós-vacina (2,3x10<sup>5</sup>) observa-se uma redução de 78% no risco de aquisição de meningites por Hib. Observou-se aumento progressivo do risco de meningite por *S. pneumoniae*, de 1,1x10<sup>5</sup> no período pré-vacina para 2,6x10<sup>5</sup> no primeiro ano e 3,6x10<sup>5</sup> no segundo ano pós-vacina, significando um aumento de 227%. Nota-se ainda uma redução de 50,8% do risco de prováveis meningites do período pré-vacinal para o segundo ano pós-vacina (de 24,8 x10<sup>5</sup> para 12,2x10<sup>5</sup>) (Tabela 2). Foram prevenidos no período pós-vacinal 65 casos de meningite por Hib e 102 casos prováveis de meningite bacteriana. Dezenove casos de meningite por *N. meningitidis* também deixaram de ocorrer enquanto 19 casos de meningite por *S. pneumoniae* excederam o esperado (Tabela 2).

Sete casos de meningite por *H. influenzae* ocorreram em crianças que haviam recebido pelo menos uma dose da vacina contra Hib. *H. influenzae* tipo “a” foi detectado em três destes casos. Falha vacinal ocorreu em um caso, em criança maior de um ano de idade, não portadora de doença crônica ou imunodeficiência, que havia recebido três doses da vacina e apresentou meningite por Hib 16 meses após a última dose.

## DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou declínio importante de meningites por Hib após o primeiro ano da introdução da vacina contra o Hib. A redução do risco de meningites de 51% no primeiro e de 78% no segundo ano pós-vacinação foi significativamente maior no grupo etário de sete a 23 meses, o que é consistente com a resposta imunológica protetora obtida após a terceira dose (sexto mês de idade).<sup>8</sup> Comparando-se o risco de meningite por Hib antes da vacinação (10,8x10<sup>5</sup>) com o detectado após o segundo ano (2,3x10<sup>5</sup>), é possível verificar que



**Figura 2** – Diagrama de barras para avaliar excesso ou decréscimo de casos em 12 meses em referência a valores históricos (julho 1995 a junho 1999) por agente etiológico.

no período pré-vacinal crianças menores de cinco anos apresentavam um risco 4,7 vezes maior de meningite por Hib. No Brasil, poucas publicações mensuraram o papel do Hib como agente etiológico de meningites na infância em período anterior à introdução da vacina conjugada. O risco de meningite por Hib encontrado no período prévio à vacinação foi semelhante ao observado em Campinas, Estado de São Paulo ( $17 \times 10^5$ ) e comparável àqueles de países europeus como a Áustria, Espanha e Inglaterra.<sup>9,14</sup> O impacto da vacinação contra o Hib foi também avaliado em outros locais no Brasil. Em Curitiba, no Estado do Paraná, detectou-se diminuição da incidência de meningites de 35,5 para  $9,7 \times 10^5$ , o que significou uma redução de 72% no risco de meningite em 1997, um ano após a introdução da vacina.<sup>13</sup> Em Salvador, Estado da Bahia, observou-se redução de 69% na incidência de meningite por Hib após o primeiro ano da vacinação.<sup>12</sup>

Houve diminuição significativa dos casos prováveis de meningite bacteriana (pMBA) no período pós-vacinação, possivelmente devido a implementação do sistema de vigilância e da acurácia dos testes diagnósticos. Assim, pode-se inferir que no período pré-vacinação muitos dos casos rotulados como prováveis eram causados pelo Hib. Observa-se, porém, que ainda persistem altos índices de casos prováveis o que pode ser explicado pela prática da auto-medicação, incluindo uso de antibióticos.<sup>1</sup> Considerando que a sensibilidade do componente prospectivo foi maior que a do componente retrospectivo, o coeficiente de incidência no período pré-vacinação provavelmente foi maior do que o observado e, portanto, o impacto da vacinação, pode ainda estar subestimado. É fato bem estabelecido que a efetividade da vacinação também depende da cobertura vacinal. No Estado de Goiás, a cobertura da vacina foi de 78% no primeiro ano e de 90% no segundo ano pós-vacinação\* o que pode ter contribuído para a progressiva diminuição da incidência de meningite por Hib.

No presente estudo, observou-se aumento da incidência de meningite por *S. pneumoniae* no período pós-vacinação. Alguns investigadores têm aventado a possibilidade de que outros sorotipos do *H. influenzae* e mesmo o *S. pneumoniae* poderiam estar ocupando o nicho ecológico deixado pelo Hib.<sup>7</sup> Os resultados encontrados mostraram que o aumento da incidência de meningite por *S. pneumoniae* iniciou dois anos antes da introdução da vacina, não sendo possível, portanto, explicar o aumento de casos de meningite pneumocócica ao efeito da vacinação na redução do estado de portador do Hib em nasofaringe. Talvez esse fato seja decorrente da implementação dos métodos diag-

nósticos após 1998. Somente a vigilância continuada e eficiente das meningites bacterianas poderá fornecer evidências do real aumento do *S. pneumoniae* na etiologia das meningites bacterianas.

Estudos recentes têm documentado a emergência de doença invasiva causada por *H. influenzae* não b e não encapsulado, e mesmo a re-emergência do Hib, causando inquietação em pesquisadores de regiões onde a vacina foi introduzida há mais de uma década.<sup>4</sup> No Brasil, o aparecimento do sorotipo a após a introdução da vacina contra o Hib foi recentemente documentado.<sup>12</sup> No Reino Unido a combinação da vacina contra o Hib com a tríplice acelular e a utilização de um esquema rápido, com intervalos de um mês entre as doses e sem dose de reforço, estão entre as hipóteses aventadas para explicar a re-emergência do Hib nos últimos quatro anos naquele país.<sup>10</sup> O esquema vacinal utilizado no Brasil também não inclui a dose de reforço após os 12 meses de idade o que merece atenção por parte do sistema de vigilância no sentido de monitorar possível re-emergência do Hib. Esses achados reforçam a necessidade de manutenção de um sistema de vigilância eficiente pós-vacinação uma vez que um novo cenário epidemiológico de doenças causadas pelo *H. influenzae* tem se estabelecido, requerendo, assim, a definição de novas estratégias laboratoriais para detecção e sorotipagem do *H. influenzae*.

As potenciais limitações de sistemas de vigilância têm sido motivo de recentes discussões. Nesse sentido, quando se avalia a incidência de meningite após a vacinação de rotina, a sensibilidade e a especificidade utilizadas na definição clínica de caso e dos testes laboratoriais é crucial. Se a especificidade da definição de caso é baixa, quando a real incidência da infecção decresce, o valor preditivo dos testes diagnósticos diminui e a proporção de diagnóstico falso positivo aumenta. Além disso, em concordância com os presentes resultados, recente publicação<sup>2</sup> incluindo amostras de isolados de *H. influenzae* de várias regiões do Brasil mostrou resultados discordantes entre a sorotipagem de rotina (aglutinação em látex) e a técnica de PCR, considerada como padrão ouro. Os resultados desse estudo ratificam a necessidade de reavaliação dos protocolos de procedimentos laboratoriais na sorotipagem do *H. influenzae*. A correta identificação do *H. influenzae* é fundamental para minimizar vieses no monitoramento das potenciais alterações na incidência de doenças invasivas por Hib no período pós-vacinal e nas estimativas do impacto da vacinação contra o Hib ao longo dos anos.

\*Dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia e pelo Ministério da Saúde, 2001.

A presente pesquisa avaliou a efetividade da vacinação contra o Hib no Estado de Goiás, Brasil Central, detectando um impacto significativo nas meningites. Vigilância ativa, continuada, é agora necessária para monitorar mudanças no padrão epidemiológico das meningites e detectar possível re-emergência do Hib. Pode ocorrer elevação da média de idade da doença o que deve direcionar novas estratégias de controle no futuro. A vigilância será útil também para detectar diminuições na cobertura vacinal

e casos de falha da vacina implicando na avaliação da necessidade de uma dose de reforço da vacina após o primeiro ano de idade. Casos de meningite por *H. influenzae* não b e outros não encapsulados e alterações da incidência de pneumococos e meningococos necessitam também ser monitorados. Finalmente, um sistema de vigilância eficiente viabilizará ainda uma linha de base epidemiológica para a avaliação do impacto das vacinas conjugadas contra o *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* C.

## REFERÊNCIAS

1. Andrade ALSS, Brandileone MC, DiFabio JL, Oliveira RM, Silva AS, Baiocchi SS, Martelli CMT. *Haemophilus influenzae* resistance in Latin America: systematic review of surveillance data. *Microb Drug Resistance* 2001;7:403-11.
2. Bokermann S, Zanella RC, Lemos APS, Andrade ALSS, Brandileone MCC. Evaluation of serotyping methodology of invasive and nasopharyngeal isolates of *Haemophilus influenzae* (Hi) in the ongoing surveillance in Brazil. *J Clin Microbiol* 2003;41:5546-50.
3. Centers for Diseases Control. Proposed changes in format for presentation of notifiable disease report data. *MMWR* 1989;38:805-9.
4. Heath PT, McVernon J. The UK Hib vaccine experience. *Arch Dis Child* 2002;86:396-9.
5. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS, Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003;362:65-71.
6. Landgraf IM, Vieira MF. Biotypes and serotypes of *Haemophilus influenzae* from patients with meningitis in the city of São Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol* 1993;31:743-5.
7. Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis* 1999;5:336-45.
8. Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigbo C et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997;349:1191-7.
9. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:302-17.
10. Pushparajah K, Ramnarayan P, Maniyar A, Paget R, Britto J. Continued threat of *Haemophilus influenzae* type B disease in the UK. *Lancet* 2003;361:90.
11. Ramsay M, Slack M, Kaczmarski E. Surveillance of *Haemophilus influenzae* infection. Surveillance data for assessing impact of vaccination are valid. *BMJ* 2001;322:613-4.
12. Ribeiro GS, Reis JN, Cordeiro SM, Lima JB, Gouveia EL, Petersen M et al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of Hib immunization in Brazil. *J Infect Dis* 2003;187:109-16.
13. Takemura NS, Andrade SM. Meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b em cidades do estado do Paraná, Brasil. *J Pediatria* 2001;77:387-92.
14. Weiss DP, Coplan P, Guess H. Epidemiology of bacterial meningitis among children in Brazil, 1997-1998. *Rev Saúde Pública* 2001;35:249-55.
15. World Health Organization. Generic protocol for population-based surveillance of *Haemophilus influenzae* type B. Geneva; 1996. (WHO/VRD/GEN/95.05).
16. World Health Organization. Laboratory manual for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Geneva; 1999. (WHO/CDS/CSR/EDC/99.7). Available from: [http://www.who.int/emcdocuments/meningitis/does/who\\_cdcscsredc997.pdf](http://www.who.int/emcdocuments/meningitis/does/who_cdcscsredc997.pdf). [2004 Jun 10].
17. World Health Organization. Countries having introduced Hib vaccine. Geneva; 2001. Available from: [http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hib\\_map.htm](http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hib_map.htm) [2004 Jun 10].
18. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* tipo b Hib meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. Geneva; 2002. Available from: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www696.pdf> [2004 Jun 10].