

Haemophilus influenzae type b vaccination: long-term protection

Vacinação contra Haemophilus influenzae tipo b: proteção a longo prazo

Cristiana M. Nascimento-Carvalho¹, Ana Lúcia S. Sgambatti de Andrade²

Resumo

Objetivo: Identificar as evidências sobre o impacto da vacina conjugada para *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) na epidemiologia da doença invasiva por Hib.

Fontes dos dados: Pesquisa nas bases de dados do MEDLINE, LILACS, publicações técnicas de organizações internacionais, diretrizes nacionais e internacionais, nos últimos 15 anos (1991-2005), utilizando os seguintes unitermos: *Haemophilus influenzae type b*, immunization, impact, effectiveness. Foram incluídas as publicações que apresentaram informação para atender o objetivo deste artigo. Artigos publicados em período anterior ao da pesquisa e citados em referências dos artigos incluídos foram analisados quanto à apresentação de informação de interesse.

Síntese dos dados: A introdução da vacina conjugada para Hib produziu grande declínio na incidência de casos de doença invasiva por Hib nos diversos países em que seu uso foi incorporado à rotina de vacinação das crianças. No entanto, o ressurgimento de casos com doença invasiva por Hib tem mobilizado vários investigadores na busca das possíveis explicações para esses eventos, bem como a identificação das medidas a serem implementadas para evitar o reaparecimento da doença.

Conclusões: O uso da vacina conjugada para Hib em escala populacional tem sido extremamente efetivo. No entanto, mudanças no esquema vacinal poderão ser necessárias para a manutenção do controle da doença invasiva por Hib, frente ao atual cenário epidemiológico das infecções pelo Hib.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S109-14: Haemophilus influenzae tipo b, imunização, vacina, meningite, pneumonia.

Introdução

O *Haemophilus influenzae* é uma bactéria gram-negativa que, de acordo com a estrutura química da camada externa polissacarídea, pode ser capsulada ou não-encapsulada. Neste último caso, é também chamada de não-tipável. Dos seis tipos capsulados de *H. influenzae* (a, b, c, d, e, f), o tipo b (Hib) é o principal causador de doença invasiva na infância, especialmente em regiões não industrializadas, incluindo meningites, epiglottites, septicemias,

Abstract

Objective: To identify evidence of the impact of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine on the epidemiology of invasive Hib disease.

Sources of data: This review was based on a search of MEDLINE, LILACS, technical reports, national and international guidelines (publications from 1991 to 2005). The keywords *Haemophilus influenzae type b*, immunization, impact and effectiveness, alone or in combination, were used to retrieve the articles. Studies published before 1991 and cited in the references of the studies reviewed were analyzed for useful information.

Summary of the findings: Introduction of the Hib conjugate vaccine produced great decline in the incidence of invasive Hib disease in childhood in countries where this vaccine was introduced into the routine immunization schedule. Nevertheless, the resurgence of invasive Hib disease in some regions has challenged several researchers to identify the reasons for this epidemiological pattern, as well as the measures to be implemented in order to avoid such a phenomenon.

Conclusions: The use of Hib conjugate vaccine on a population scale has been greatly effective; nonetheless, changes in the vaccination scheme seem to be necessary to keep invasive Hib disease under control.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S109-14: Haemophilus influenzae type b, immunization, vaccine, meningitis, pneumonia.

osteomielites, artrites e doenças não-invasivas, como pneumonias e otites. Apesar da disponibilidade de uma vacina altamente eficaz, neste início do século 21, o Hib ainda representa uma importante causa de morbimortalidade na infância em países em desenvolvimento, especialmente onde a vacina Hib ainda não foi introduzida¹. A tecnologia capaz de conjugar um derivado protéico ao polissacarídeo capsular culminou com a produção de uma vacina com capacidade de estimular o sistema imunológico com uma resposta T-dependente, para uso em crianças menores de 2 anos de idade. A eficácia e a segurança das vacinas conjugadas Hib foram comprovadas por inúmeras investigações, mesmo quando associadas ou combinadas a outras vacinas^{2,3}. No entanto, o conhecimento da eficácia e segurança das vacinas é insuficiente para sua implementação em larga escala. Em regiões em desenvolvimento, o custo-efetividade da vacinação passa a ser o eixo central na

1. Professor adjunto, Doutor, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

2. Professora titular, Doutora, Departamento de Saúde Coletiva do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

Como citar este artigo: Nascimento-Carvalho CM, de Andrade AL. *Haemophilus influenzae* type b vaccination: long-term protection. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Supl):S109-14.

decisão de introduzir a vacina em saúde pública⁴⁻⁷. Adicionalmente, a escassez de dados locais de incidência do Hib, o alto custo da vacina e o desconhecimento da efetividade da vacinação em populações com características epidemiológicas e genéticas diferentes das dos países desenvolvidos têm limitado a incorporação da vacina nos programas de imunizações em países em desenvolvimento. Neste sentido, estudos sobre a “carga da doença” a ser prevenida são fundamentais para subsidiar os programas de controle⁸⁻¹⁰, o que, no caso do Hib, inclui principalmente a carga da meningite e da pneumonia.

Relevância do *H. influenzae* b em estudos populacionais

A maioria dos países da África e Ásia ainda não incorporou a vacina conjugada Hib na rotina de seus programas de imunização (Figura 1)¹¹ e, conseqüentemente, estima-se que o Hib continue causando cerca de 3 milhões de infecções graves e 400.000 a 700.000 mortes na infância, anualmente, em todo o mundo¹. Em várias regiões do mundo, a relevância do Hib como causa de infecções invasivas na infância encontra-se bem documentada, justificando, assim, o custo-efetividade da vacinação nesses países⁷. Em Gâmbia, taxas de incidência de Hib de 60×10^5 foram detectadas no final dos anos 1980¹². Mais recentemente, países como Gana (72×10^5) e Uganda (59×10^5) apresentaram as maiores taxas de meningites por Hib na avaliação realizada pela Organização Mundial da Saúde em 11 países da África¹³. Em algumas sub-populações de países industrializados, como a nação Apache nos EUA, a incidência de Hib no período 1973-1980 alcançou valores extremos, de 254×10^5 . Em países europeus, o risco de infecções pelo Hib no início dos anos 1990 era de 14×10^5 na Espanha e de 11×10^5 na Áustria^{1,12,14}. Por outro lado, na Ásia, resultados conflitantes sobre a incidência de meningites, e por vezes não conclusivos¹⁵⁻¹⁷, têm dificultado a obtenção de evidências confiáveis para subsidiar os programas de controle, retardando a introdução da vacina Hib naquele continente.

Entretanto, em países como Bangladesh, dados de vigilância atestam que o Hib é a principal causa de meningite na infância¹⁸. Os resultados do ensaio populacional conduzido na Indonésia, em Lombok, publicado recentemente, geraram informações inéditas até então, mostrando não somente alta incidência de meningite por Hib na região (134×100.000), mas também uma alta taxa de incidência de meningite prevenida pela vacina Hib, em condições de rotina de imunização¹⁹.

Na América Latina, o Chile foi o primeiro país a mostrar o custo-efetividade da vacinação na prevenção de doenças invasivas pelo Hib²⁰. No Brasil, a vacina Hib foi introduzida em meados de 1999. As poucas publicações que mensuraram o papel do Hib como agente etiológico de meningites em crianças em período anterior à introdução das vacinas conjugadas mostraram coeficientes próximos aos encontrados em países europeus na década de 1990. O risco de meningite por Hib no país, no período pré-vacinal, variou de 10,8 a 17 por 100.000 crianças^{21,22}.

Efetividade da vacinação contra o Hib

Os ensaios clínicos randomizados (fase III) são os delineamentos padrão-ouro para avaliação de novas vacinas e têm por objetivo medir a segurança e eficácia da vacina em condições “ideais” de observação. Esses estudos de eficácia subsidiaram a liberação da vacina Hib para uso comercial. Apesar da credibilidade dos resultados de estudos fase III, o impacto da vacinação na redução da doença na população certamente será menor que o observado em ensaios conduzidos em condições ideais, após a introdução da vacina Hib na rotina dos serviços de saúde. Portanto, esse impacto deve ser monitorado, no decorrer do tempo, para avaliar possíveis influências de outras variáveis, tais como cobertura vacinal, aderência da população, conservação e técnica de administração da vacina e eventos adversos. Na fase de avaliação do impacto da vacinação, utilizam-se os estudos observacionais não-randomizados (fase IV), como série de casos e estudos tipo caso-controle que,



Figura 1 – Países com vacina Hib no programa de imunização

Fonte: OMS (<http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/html/hibmap.htm>).

diferentemente dos estudos de eficácia, fornecem a efetividade da vacinação (condições programáticas). Em anos recentes, ensaios populacionais, prospectivos e randomizados utilizando a vacina Hib como “prova” vêm sendo utilizados como ferramenta metodológica para estimar a “carga” da doença pelo Hib e a incidência da doença prevenida pela vacinação^{19,23-25}. Esse tipo de delineamento, conhecido como *probe trial*, incorpora-se ao padrão-ouro em vacinologia, nesta era da medicina baseada em evidência.

A doença invasiva causada por Hib praticamente desapareceu dos países industrializados nos quais a vacina conjugada vem sendo utilizada há mais de 15 anos na rotina dos programas de imunização²⁶⁻³⁰. Da mesma forma, a vacinação produziu grande impacto nos países em desenvolvimento, com queda expressiva especialmente das meningites por Hib^{7,31,32}. Em diversas regiões industrializadas, a existência de sistemas de vigilância eficientes viabilizou uma linha de base epidemiológica, facilitando o monitoramento da meningite por Hib em condições programáticas. Assim, a maioria dos estudos sobre efetividade da vacinação é proveniente dos EUA e Europa. Dados de vigilância nesses países detectaram declínio superior a 80% na meningite por Hib logo após a introdução da vacina^{14,26,29,33}.

Na América Latina, avaliações do impacto da vacinação nas meningites foram realizadas em Cuba, Colômbia, Uruguai, Chile e Brasil³¹, mostrando que as taxas de incidência de meningite por Hib no período pós-vacinal declinaram de 40 a 95%, comparadas ao período pré-vacinação, conforme mostrado na Tabela 1^{22,34-42}.

Poucos países da África e Ásia incorporaram a vacina conjugada na rotina dos serviços de saúde, em parte pela carência de dados locais referentes à epidemiologia do Hib que justificassem o alto custo da utilização em larga escala da vacina. Gâmbia, em 1997, foi o primeiro país da África a introduzir a vacinação contra o Hib, o que foi possível apenas em decorrência de ajuda financeira externa estimulada por estudos de eficácia²³. Após 8 anos de vacinação em Gâmbia, atualmente a meningite por Hib encontra-se totalmente eliminada. Nenhum caso de meningite tem sido detectado, comparado com as taxas de 200 x 10⁵ (< 1 ano) e de 60 x 10⁵ (< 5 anos) do período pré-vacinal (1990 - 1993)³². Na Ásia, no ensaio de campo (*probe trial*) conduzido na ilha de Lombok, a vacinação foi introduzida nos serviços de saúde de forma randomizada, tendo como grupo de comparação a vacina DPT, e os resultados mostraram declínio considerável na incidência de meningite prevenida pela vacinação Hib, a qual variou de 67 a 158 por 100.000 crianças-ano¹⁹.

Nas pneumonias, a efetividade da vacinação foi inicialmente evidenciada no ensaio de campo conduzido em Gâmbia, na África, onde a vacina reduziu em 22,4% os casos de pneumonia com consolidação alveolar no grupo vacinado comparado ao grupo controle²³. Resultado semelhante foi observado no Chile após a introdução da vacina nos serviços de saúde, onde observou-se 22% de redução das pneumonias, avaliada por estudo retrospectivo de prontuários hospitalares²⁴. Mais recentemente, três estudos caso-controle foram conduzidos, dois na América do Sul e um na Ásia. No Brasil, a investigação foi delineada na estrutura de um sistema de vigilância prospectivo e de base

Tabela 1 - Impacto da vacinação contra *H. influenzae* b em meningites e pneumonias em crianças menores de 5 anos em países da América Latina

Doença	Autor	Tempo decorrido da introdução da vacina	Incidência x 10 ⁵ Pré / Pós vacina (redução)
Meningites			
Cuba	Dickinson et al., 2001 ³⁹	1 ano	13,6 / 7,6 (52,8%)
Colômbia	Agudelo et al., 2000 ³⁶	1 ano	- (40,0%) *
Uruguai	Ruocco et al., 1999 ³⁴	2 anos	15,6 / 2,7 (82,7%)
	Landaverde et al., 1999 ³⁵	6 meses	- (95,0%) †
Chile	Diaz et al., 2001 ⁴⁰	2 anos	36,4 / 9,9 (72,7%)
Brasil	Takemura & Andrade, 2001 ³⁸	1 ano	35,4 / 9,7 (72,6%)
	Freitas, 2000 ³⁷	1 ano	- (80,0%)
	Ribeiro et al., 2003 ⁴¹	1 ano	2,6 / 0,8 (69,0%)
	Kmetzsch et al., 2003 ⁴²	2 anos	36,5 / 3,4 * (90,7%)
	Simões et al., 2004 ²²	2 anos	10,8 / 2,2 (78,7%)
Pneumonias			
		Tipo de delineamento	Efetividade (IC95%)
Chile	Levine et al., 1999 ²⁴	Coorte retrospectiva	22% (-7,0; 43,0)
Brasil	Andrade et al., 2004 ⁴³	Caso-controle	31% (-9,0; 57,0)
Colômbia	de la Hoz et al., 2004 ⁴⁴	Caso-controle	55% (7,0; 78,0)

- = dados não disponíveis.

* < 1 ano de idade.

† todas as idades.

populacional para detecção de casos de pneumonias diagnosticadas radiologicamente. Em condições programáticas, a vacinação contra o Hib reduziu em 31% a incidência de pneumonias no Brasil, em 55% na Colômbia e em 45% em Bangladesh⁴³⁻⁴⁵.

No estado atual do conhecimento, existem evidências bem estabelecidas da relação causal entre a vacinação contra o Hib e a redução da mortalidade por pneumonia em crianças menores de 5 anos em países em desenvolvimento^{46,47}. No entanto, ainda são escassos os estudos mensurando o efeito da vacinação Hib na mortalidade por doenças invasivas em todo o mundo. Dados recentes de vigilância conduzida na região central do Brasil mostraram que a taxa de mortalidade por doença bacteriana invasiva em crianças de 2 a 23 meses caiu de 72,8 para 49,0 por 100.000 crianças-ano de observação após o segundo ano da introdução da vacina Hib⁴⁸. A maior redução foi observada na mortalidade por meningite bacteriana (12,8 para 3,5/100.000), seguida da redução das pneumonias confirmadas radiologicamente (36,5 para 24,5/100.000).

Ressurgimento dos casos de doença invasiva por Hib

O Reino Unido (RU) está entre os países em que foi documentada marcante redução no número de casos de infecções invasivas causadas pelo Hib, após a inclusão da vacina conjugada para Hib no programa de vacinas habituais para os lactentes, em 1992²⁹. No entanto, nesse país, vem sendo observado aumento crescente do número de casos de infecções graves por Hib, a partir de 1998, em crianças nascidas a partir de 1996⁴⁹. Enquanto o número de casos entre crianças com idade inferior a 5 anos era superior a 800 por ano antes da implementação dessa vacina, em 2002 foram registrados 134 casos, nessa mesma faixa etária, e 266 em todas as faixas etárias⁵⁰. Além do uso do esquema vacinal básico no primeiro ano de vida (1 dose aos 2, 3 e 4 meses de vida) na rotina do Programa Nacional de Imunização, o RU implementou uma campanha de vacinação com o uso de dose única da vacina conjugada para Hib para todas as crianças com idade entre 1 e 4 anos, entre os anos 1992-1993⁵⁰. Muito provavelmente, a estratégia de campanha em massa para as crianças com idade entre 1 e 4 anos acelerou a queda da frequência de casos de doença invasiva por Hib no RU, pois viabilizou a rápida diminuição do número de indivíduos susceptíveis (< 5 anos). Já na Holanda, país em que esta última estratégia não foi utilizada, a velocidade da diminuição da frequência da doença invasiva por Hib foi bem menor⁵¹. Contudo, aumento na incidência de meningite e epiglote por Hib em 2002 foram descritos na Holanda, de modo semelhante ao que ocorreu no RU⁵². Por conseguinte, é improvável que o aumento na incidência de casos no RU seja decorrente do acaso.

O número de casos de doença invasiva por Hib no RU tem dobrado a cada ano, a partir de 1998, sendo que a grande maioria dos casos tem ocorrido em crianças adequadamente vacinadas⁵⁰. Alguns fatores têm sido indicados como responsáveis por esse fato: proteção direta menor nos lactentes vacinados comparada à anteriormente relata-

da⁵³, perda do impacto inicial da campanha em massa realizada entre 1992-1993⁵⁴, uso de vacinas combinadas com componente pertússis acelular menos imunogênico⁵⁵ e a não realização da dose de reforço após 1 ano de idade.

Além da grande diminuição de casos entre crianças imunizadas, já foi documentada redução da doença invasiva por Hib em indivíduos não imunizados com idade igual ou superior a 15 anos⁵⁶. A proteção indireta estabelecida nessa faixa etária pode ser atribuída à chamada imunidade de rebanho, em que o efeito é estendido a grupos de uma comunidade, além dos grupos em que a ação preventiva foi implementada. Essa imunidade de rebanho pode ser atribuída à diminuição da circulação do Hib na comunidade. No entanto, também já foi documentada elevação do número de casos de infecções por Hib entre adultos, no RU, a partir de 1998, chegando a níveis da era pré-vacina, em 2003⁵⁷. Em um estudo em que os níveis de anticorpos para Hib foram medidos entre ingleses adultos, foi descrita diminuição estatisticamente significativa da mediana da concentração destes anticorpos em 1994, quando comparada com a mediana dos níveis de anticorpos para Hib em 1991, na mesma faixa etária ($p = 0,006$)⁵⁷. Em outro estudo, o nível de anticorpos para Hib foi medido em soro de indivíduos ingleses com idade entre 1 e 15 anos, que foram vacinados durante a infância: os títulos de anticorpos para Hib das amostras obtidas em 1997 e 2000, de crianças com idade entre 3 e 4 anos, foram substancialmente menores do que os títulos do mesmo grupo etário cujas amostras foram coletadas em 1994⁵⁴.

Portanto, na ausência de estímulo de reforço, os anticorpos para Hib induzidos por vacinação durante o primeiro ano de vida tendem a diminuir progressivamente durante 2 a 3 anos⁵⁴. Os níveis de títulos de anticorpos para Hib com efeito protetor a curto e longo prazos foram previamente determinados (0,15-1,0 mg/L)⁵⁸. É possível que o aumento do número de casos da doença invasiva por Hib seja secundária a uma menor proteção decorrente da memória imunológica do que o que fora previamente esperado⁵⁹. A diminuição da circulação do Hib na comunidade levou à perda do reforço natural que existia quando a criança imunizada era colonizada pelo Hib. Dessa forma, a diminuição dessa circulação, que decorreu do uso inicial da vacina na década de 1990⁶⁰, pode ser responsabilizada como uma das causas do aumento do número de casos, já discutido anteriormente⁵⁷.

Algumas limitações da vacina têm sido reconhecidas como parcialmente responsáveis pela proteção vacinal documentada aquém da proteção esperada *a priori*⁶¹: a vacina para Hib é decorrente da conjugação do polissacarídeo (PRP) capsular com uma proteína (toxóide diftérico ou tetânico e proteína externa da membrana do meningococo B-PRP-OMP); essa conjugação foi necessária para recrutar células T para a resposta imunológica primária, o que o PRP isolado não é capaz de fazer durante os dois primeiros anos de vida. Uma vez que é a proteína que estimula a resposta imunológica, sendo a proteína estranha à bactéria, é possível que os compostos conjugados não induzam as células T a reconhecerem peptídeos específicos do Hib, levando a uma proteção menos dura-

doura. No modelo natural, a proteção é adquirida a partir dos 2 anos, na medida em que o indivíduo é colonizado pelo Hib, com reconhecimento das proteínas específicas do Hib e estabelecimento de imunidade duradoura. A introdução da vacina combinada com componente pertússis acelular (DTaP-Hib), nos anos 1999-2000, coincidiu com o período de aumento do número de casos. Na verdade, essa combinação reduziu a imunogenicidade do componente Hib⁶². Em um estudo caso-controle em crianças previamente imunizadas que se apresentaram com infecção por Hib, um maior número de casos tinha recebido as três doses da vacina combinada com componente acelular (OR 6,35; 95% CI 3,06-13,18)⁵⁵. De modo conflitante, na Holanda, a vacina tríplice (DPT) utilizada tem o componente pertússis com célula inteira, não sendo utilizada combinada com a vacina para Hib. Além disso, nesse país ocorreu aumento do número de casos, à semelhança do que ocorreu no RU⁵². Portanto, se a introdução da vacina combinada tem alguma influência nesse aumento de casos, ela é pequena e insuficiente para justificar a evolução epidemiológica dessa doença nesses dois países. Essa hipótese também não explicaria o fato de que foi observado aumento da doença também nas crianças nascidas antes de 1999. É possível questionar se as doses da vacina para Hib estão sendo administradas muito precocemente no RU (2, 3 e 4 meses) com repercussão na duração da proteção⁵⁷. Na Irlanda, onde o esquema com três doses (2, 4 e 6 meses), sem dose de reforço, foi utilizado, também observou-se aumento no número de casos de doença invasiva por Hib, o que motivou a adoção de uma dose adicional de vacina conjugada para Hib em todas as crianças menores de 4 anos, a partir de novembro de 2005⁶³. No RU, o Ministério da Saúde, em resposta ao ressurgimento da doença invasiva por Hib, lançou, em 2003, um programa de *catch-up*, oferecendo uma dose adicional da vacina conjugada para Hib para todas as crianças com idade entre 6 meses e 4 anos⁵⁰. Nos países em que a terceira dose do primeiro ano de vida tem sido administrada após o sexto mês de vida, a exemplo dos EUA, não tem sido documentado aumento no número de casos de doença invasiva por Hib. No entanto, nesse país, o esquema vacinal básico também inclui uma dose de reforço^{63,64}.

Considerações finais

A vacina conjugada contra o Hib representou um marco na história da moderna vacinologia e modelo para o desenvolvimento de outras vacinas conjugadas, como as pneumocócicas e meningocócicas. Poucas vacinas produziram tão alto impacto em tão curto período de tempo. A despeito da incerteza da real incidência das doenças causadas pelo Hib em muitas regiões do mundo e da baixa incidência em muitos países do sudeste asiático, parece evidente que a vacinação universal seria a única estratégia disponível para controle e potencial erradicação da infecção Hib em um mundo globalizado, com taxas de migração extraordinariamente elevadas. Adicionalmente, o cenário epidemiológico observado em anos recentes em alguns países europeus sinaliza a necessidade de rever os esquemas vacinais com

vistas à adoção de dose de reforço da vacina Hib após o primeiro ano de vida. Assim, novas diretrizes deverão se apoiar em evidências sólidas impulsionadas pela permanente vigilância da infecção pelo Hib em cada uma das regiões.

Referências

1. 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.) <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www696.pdf>. Acesso: 20/02/2006.
2. Aristegui J, Usonis V, Coovadia H, Riedemann S, Win KM, Gatchalian S, et al. Facilitating the WHO expanded program of immunization: the clinical profile of a combined diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae type b vaccine. *Int J Infect Dis.* 2003;7:143-51.
3. Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, Gothefors L, Camier P, Carriere JP, et al. A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, Haemophilus influenzae type B and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. *Vaccine.* 2004;22:1343-57.
4. Levine OS, Ortiz E, Contreras R, Lagos R, Vial P, Misraji A, et al. Cost-benefit analysis for the use of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1221-8.
5. Lagos R, Levine OS, Avendano A, Horwitz I, Levine MM. 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(9 Suppl):S139-48.
6. Mahoney RT, Ramachandran S, Xu Z. The introduction of new vaccines into developing countries II. Vaccine financing. *Vaccine.* 2000;18:2625-35.
7. Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease: what are the next steps? In: Proceedings of the meeting Scottsdale, Arizona, September 22-25, 2002. *J Pediatr.* 2003;143(6 Suppl):S163-87.
8. Bijlmer HA. World-wide epidemiology of Haemophilus influenzae meningitis: industrialized versus non-industrialized countries. *Vaccine.* 1991;9 Suppl:S5-9.
9. World Health Organization. Estimating the local burden of Haemophilus influenzae type b Hib disease preventable by vaccination. Geneva: WHO; 2001. (WHO/V&B/01.27.) <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www.625.pdf>. Acesso: 18/04/2006.
10. Di Fabio JL, de Quadros C. Considerations for combination vaccine development and use in the developing world. *Clin Infect Dis.* 2001;33 Suppl 4:S340-5.
11. World Health Organization. Countries using Hib vaccine in their national infant immunization system, as of December 2003. <http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hibmap.htm>. Acesso: 18/04/2006.
12. 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. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(9 Suppl):S95-113.
13. Feikin DR, Nelson CB, Watt JP, Mohsni E, Wenger JD, Levine OS. Rapid assessment tool for Haemophilus influenzae type b disease in developing countries. *Emerg Infect Dis.* 2004;10: 1270-6.
14. 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.
15. Peltola H. Spectrum and burden of severe Haemophilus influenzae type b diseases in Asia. *Bull World Health Organ.* 1999;77:878-87.
16. Gessner BD. Worldwide variation in Haemophilus influenzae type b meningitis incidence and its association with ampicillin resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:79-87.
17. Kim JS, Jang YT, Kim JD, Park TH, Park JM, Kilgore PE, et al. Incidence of Haemophilus influenzae type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine.* 2004;22: 3952-62.
18. Saha SK, Baqui AH, Darmstadt GL, Ruhulamin M, Hanif M, El Arifeen S, et al. Invasive Haemophilus influenzae type B diseases in Bangladesh, with increased resistance to antibiotics. *J Pediatr.* 2005;146:227-33.
19. Gessner BD, Sutanto A, Linehan M, Djelantik IG, Fletcher T, Gerudug IK, et al. Incidences of vaccine-preventable Haemophilus influenzae type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet.* 2005;365:43-52.

20. Lagos R, Horwitz I, Toro J, San Martin O, Abrego P, Bustamante C, et al. Large scale, postlicensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventing invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:216-22.
21. Weiss DP, Coplan P, Guess H. Epidemiology of bacterial meningitis among children in Brazil, 1997-1998. *Rev Saude Publica*. 2001;35:249-55.
22. Simoes LL, Andrade AL, Laval CA, Oliveira RM, Silva SA, Martelli CM, et al. Impact of *Haemophilus influenzae* b (Hib) vaccination on meningitis in Central Brazil. *Rev Saude Publica*. 2004;38:664-70.
23. 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 corrected for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet*. 1997;349:1191-7.
24. Levine OS, Lagos R, Munoz A, Villaroel J, Alvares AM, Abrego P, et al. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1060-4.
25. Mulholland EK. Use of vaccine trials to estimate burden of disease. *J Health Popul Nutr*. 2004;22:257-67.
26. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA*. 1993;269:221-6.
27. Heath PT. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: a review of efficacy data. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(9 Suppl):S117-22.
28. Salisbury DM. The introduction of *Haemophilus influenzae* type b immunization into the United Kingdom: practical steps to assure success. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(9 Suppl):S136-9.
29. Slack MP, Azzopardi HJ, Hargreaves RM, Ramsay ME. Enhanced surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England, 1990 to 1996: impact of conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(9 Suppl):S204-7.
30. Dawson KG, Emerson JC, Burns JL. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:816-22.
31. Laval CA, Pimenta FC, de Andrade JG, Andrade SS, de Andrade AL. Progress towards meningitis prevention in the conjugate vaccines era. *Braz J Infect Dis*. 2003;7:315-24.
32. Adegbola RA, Secka O, Lahai G, Lloyd-Evans N, Njie A, Usen S, et al. Elimination of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet*. 2005;366:144-50.
33. Centers for Diseases Control and Prevention. *Haemophilus influenzae* type b. <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/hib.pdf>. Acesso: 20/02/2006.
34. Ruocco G, Curto S, Savio M, Laurani H, Frocht R. Vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Uruguay: experience and impact. *Rev Panam Salud Publica*. 1999;5:197-9.
35. Landaverde M, Di Fabio JL, Ruocco G, Leal I, de Quadros C. Introduction of a conjugate vaccine against Hib in Chile and Uruguay. *Rev Panam Salud Publica*. 1999;5:200-6.
36. Agudelo CI, Munoz N, De la Hoz F. Rapid assessment of the impact of *Haemophilus influenzae* vaccine serotype b in Colombia. Public Health Laboratories. *Rev Panam Salud Publica*. 2000;8:181-4.
37. Freitas H. Meningite por *Haemophilus influenzae* b no Distrito Federal. Aspectos epidemiológicos e impacto após introdução da vacina [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2000.
38. Takemura NS, Andrade SM. Meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b em cidades do estado do Paraná, Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77:387-92.
39. Dickinson FO, Perez AE, Galindo MA, Quintana I. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Cuba. *Rev Panam Salud Publica*. 2001;10:169-73.
40. Diaz JM, Catalan L, Urrutia MT, Prado J, Valeria P, Lederman W, et al. Tendencias en la etiología de la meningitis bacteriana aguda en niños chilenos, período 1989-1998: impacto de la vacuna anti-H influenzae tipo b (Hib). *Rev Med Chil*. 2001;129:719-26.
41. 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.
42. Kmetzsch CI, Schermann MT, Santana JC, Estima CL, Faraco FJ, Silva CM, et al. Occurrence of *Haemophilus influenzae* B meningitis after the implementation of a mass vaccination program. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:530-6.
43. de Andrade AL, de Andrade JG, Martelli CM, e Silva SA, de Oliveira RM, Costa MS, et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* b conjugate vaccine on childhood pneumonia: a case-control study in Brazil. *Int J Epidemiol*. 2004;33:173-81.
44. de la Hoz F, Higuera AB, Di Fabio JL, Luna M, Naranjo AG, de la Luz Valencia M, et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b vaccination against bacterial pneumonia in Colombia. *Vaccine*. 2004;23:36-42.
45. Review panel on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease burden in Bangladesh, Indonesia and other Asian countries, Bangkok, 28-29 January 2004. *Wkly Epidemiol Rec*. 2004;79:173-5.
46. Nelson CM, Sutanto A, Gessner BD, Suradana IG, Steinhoff MC, Arjoso S. Age and cause-specific childhood mortality in Lombok, Indonesia, as a factor for determining the appropriateness of introducing *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal vaccines. *J Health Popul Nutr*. 2000;18:131-8.
47. 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.
48. Andrade ALSS, Afonso ET, Silva SA, Neto OLM, Marques SM, Martelli CMT. Invasive Disease-related mortality among children before and after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine in Brazil. *Int J Infect Dis*. 2004;8(Suppl 1):75.
49. Garner D, Weston V. Effectiveness of vaccination for *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet*. 2003;361:395-6.
50. 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;6:55-8.
51. van Alphen L, Spanjaard L, van der Ende A, Schuurman I, Dankert J. Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in The Netherlands with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine: high efficacy and lack of herd immunity. *J Pediatr*. 1997;131:869-73.
52. Rijkers GT, Vermeer-de Bondt PE, Spanjaard L, Breukels MA, Sanders EA. Return of *Haemophilus influenzae* type b infections. *Lancet*. 2003;361:1563-4.
53. Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, Heath PT, Slack MP. Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis*. 2003;188:481-5.
54. Trotter CL, McVernon J, Andrews NJ, Burrage M, Ramsay ME. Antibody to *Haemophilus influenzae* type b after routine and catch-up vaccination. *Lancet*. 2003;361:1523-4.
55. McVernon J, Andrews N, Slack MP, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*. 2003;361:1521-3.
56. Sarangi J, Cartwright K, Stuart J, Brookes S, Morris R, Slack M. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. *Epidemiol Infect*. 2000;124:441-7.
57. McVernon J, Trotter CL, Slack MP, Ramsay ME. Trends in *Haemophilus influenzae* type b infections in adults in England and Wales: surveillance study. *BMJ*. 2004;329:655-8.
58. Kaythy H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis*. 1983;147:1100.
59. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, Bowen-Morris J, Griffiths H, et al. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination the United Kingdom. *JAMA*. 2000;284:2334-40.
60. Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, Crook DW, Moxon ER. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis*. 1995;171:93-8.
61. McVernon J, Mitchison NA, Moxon ER. T helper cells and efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:40-3.
62. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet*. 1999;354:2063-8.
63. Fitzgerald M, Canny M, O'Flanagan D. Vaccination catch-up campaign in response to recent increase in Hib infection in Ireland. *Euro Surveill*. 2005;10:E050929.3.
64. American Academy of Pediatrics. Recommended childhood and adolescent immunization schedule – United States, 2003. In: Pickering LK, editor. 2003 red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 24.

Correspondência:

Cristiana Nascimento de Carvalho
 Rua Prof. Aristides Novis, 105/1201B
 CEP 40210-730 – Salvador, BA
 Tel./Fax: (71) 3235.7869
 E-mail: nascimentocarvalho@hotmail.com