

DOENÇA INVASIVA POR *Haemophilus influenzae B* PERSPECTIVA EM VACINAÇÃO

Invasive disease by *Haemophilus influenzae B*
Vaccination's perspectives

AYUB, Munir Akar**

PINTO, Paulo Roberto Pereira***

AYUB, M.A. et al. Doença evasiva por *Haemophilus influenzae B*. Perspectiva de vacinação. Arq. Med. ABC, 17(1-2): 38-43, 1994.

Resumo: Os autores apresentam uma revisão da literatura mais recente, quanto aos aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença evasiva por *Haemophilus influenzae B* assim como, considerações a respeito de sua prevenção através de vacinas conjugadas enfatizando a necessidade do engajamento dos profissionais pediatras e infectologistas na sua indicação em nosso meio, assim como hoje rotineiramente é feito nos países desenvolvidos.

Unitermos: *Haemophilus influenzae B*, imunização e vacina conjugada.

A. Agente etiológico

O *Haemophilus influenzae* (Hi), é um cocobacilo gram negativo, aeróbico, pertencente a família dos *Pasteurelloceae*, com cepas encapsuladas e não encapsuladas, cujas epidemiologia e expressão clínica são muito diferentes.

As bactérias encapsuladas são revestidas por uma cápsula de lipídeos complexos e glicolipídeos que as protegem dos mecanismos de defesa do organismo humano.

Seis sorotipos (a,b,c,d,e,f) foram definidos para classificar as cepas capsuladas, cuja especificidade do tipo depende da composição do polissacarídeo da cápsula (quadro I).

1. Incidência

As cepas encapsuladas são as maiores responsáveis pelas manifestações invasivas, sendo tipo b (Hib) encontrado em 95% dos casos de infecções invasivas por *Haemophilus influenzae* em crianças menores de 5 anos.

O Hi é considerado componente da flora das vias aéreas de recém-nascidos, atingindo nestes taxas de 3% a 5%, e, chegando até a 50% em crianças que frequentam creches. Como o aumento progressivo de número de crianças que frequentam creches e jardins de infância, houve um

Dissertação apresentada na Faculdade de Medicina do ABC. Infectologia e Pediatria

** Auxiliar de ensino na cadeira de Moléstias Infecciosas da FUABC

*** Serviço de pediatria da Pro Imune S/C - São Bernardo do Campo

aumento considerável na transmissão do Hib, assim como a resistência desta bactéria a alguns antibióticos. Relata-se que o risco de uma criança sadia adquirir a infecção sistêmica pelo Hib de outra criança com o qual esteve em íntimo contacto e que tenha tido a doença é 400 vezes maior que o de uma criança da população em geral.

Quadro I

CEPAS DE *Haemophilus influenzae*

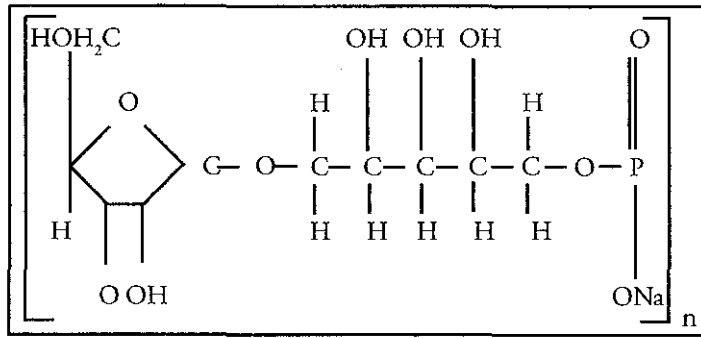
Grupo	% Portad. V.A.S.	Patogenicidade
Não encapsuladas (não tipáveis)	50 - 80	Exacerbação de bronquite crônica, otite média, sinusite
Capsuladas tipo B	02 - 04	Meningite, epiglótite, pneumonia, artrite séptica, pericardite
Capsuladas tipo	01 - 02	Raramente patógenos

2. O poliribosil-ribitol fosfato: PRP

A resposta imune contra o Hib é dirigida contra o antígeno capsular poliribosil-ribitol fosfato (PRP). O PRP constitui-se de unidades repetidas de ribose e fosfato ribitol que formam a cápsula da bactéria. Esta cápsula protege o Hib dos processos de lise e fagocitose (mecanismo não específicos) do organismo hospedeiro.

O PRP funciona como antígeno, sendo portanto capaz de induzir ao homem uma imunidade protetora tímica independente.

POLIRIBOSIL-RIBITOL FOSFATO
(unidade estrutural do PRP)



B. Epidemiologia

1. Forma de transmissão

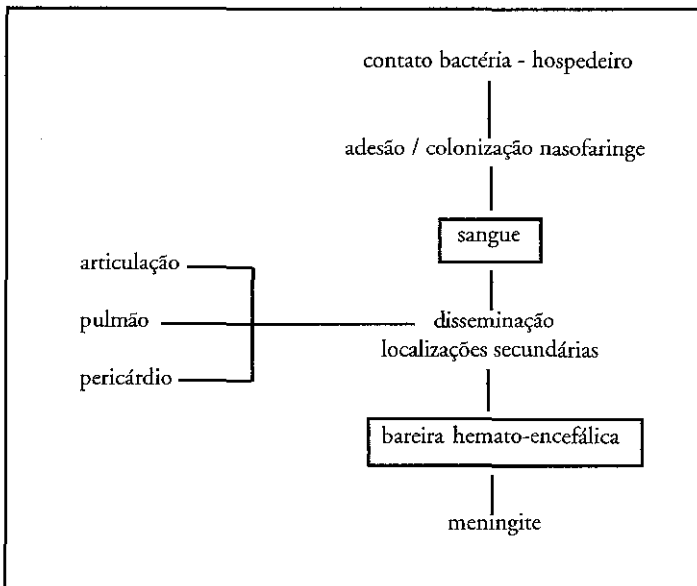
As infecções invasivas por Hib são exclusivamente interhumanas, sendo sua transmissão efetuada de forma direta pela saliva (microgotas de Flugge).

A bactéria coloniza a orofaringe, passa ao sangue onde se multiplica, produzindo uma bacteremia, etapa prévia à manifestação invasiva do tipo meningite, septicemia, etc (Quadro II).

Devido a seu modo de transmissão todos os lactentes estão expostos, porém as crianças com maior contato social (creches, escolas, berçários) apresentam um risco maior.

Quadro II

FISIOPATOLOGIA DAS INFECÇÕES POR Hib



2. Distribuição por faixa etária / geográfica

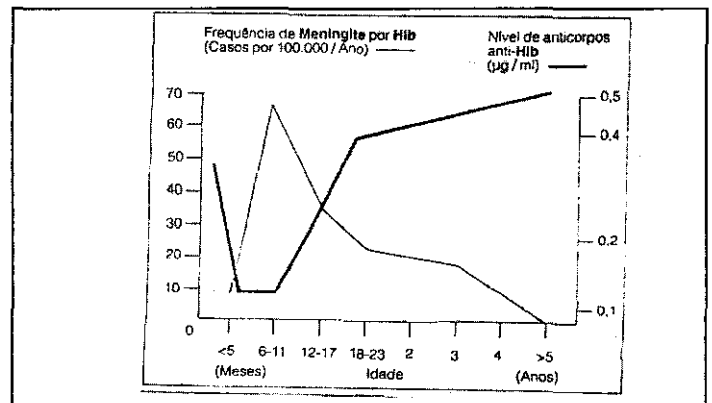
As infecções por Hib atingem essencialmente as crianças menores de 5 anos de idade.

É sabido que crianças possuem anticorpos anti-Hib até mais ou menos 2 meses após o nascimento, devido a imunidade passiva adquirida por via natural (mãe-feto durante a gestação) provendo ao recém-nascido imunidade contra determinadas doenças.

Porém com a caída do nível de anticorpos aos 2/3 meses, a criança não mais estará protegida e portanto a incidência de infecção por Hib aumenta. Ao redor de 3 a 5 anos alcança níveis altos de anticorpos, com o desenvolvimento próprio de sua imunidade, o que se explica a raridade das infecções sistêmicas por Hib em maiores de 5 anos de idade (quadro III).

Quadro III

INCIDÊNCIA DE MENINGITE POR Hib DE ACORDO COM A IDADE E TÍTULO DE ANTICORPOS ANTI-Hib



A distribuição das infecções por Hib em função da idade, varia de um país a outro, assim como uma variação sazonal, porém mantém uma distribuição universal como exemplificado a seguir:

Nos EUA, a incidência anual é bastante variável, oscilando entre 67 a 129 casos por 100 mil crianças menores de 5 anos de idade. Estima-se de um modo geral que por ano, aproximadamente uma em cada mil crianças abaixo de 5 anos desenvolve doenças sistêmicas por Hib. O risco acumulado de uma criança desenvolver doença

sistêmica por **Hib** alguma vez durante os cinco primeiros anos de vida é cerca de 1:200, sendo que o índice de ocorrência da doença é máximo entre 6 meses e 1 ano de vida, declinando posteriormente. De 35% a 40% dos casos de doença por **Hib** ocorre em crianças abaixo de 18 meses de vida; decaindo para 25% para crianças maiores de 24 meses de idade. Portanto, 2/3 das infecções por **Hib** ocorre antes de 18 meses e cerca de 50% antes de 12 meses, o que por si só justifica-se iniciar a vacinação o mais precoce possível.

No Brasil, o principal causador da meningite bacteriana é a meningocócica, quando não se leva em conta a faixa etária do acometido. Entretanto, é importante adiantar que levando-se em consideração a faixa etária, aproximadamente 50% dos casos de meningite por **Hib** ocorre no primeiro ano de vida, elevando a 90% o percentual quando se analisa os 5 primeiros anos de vida (a meningocócica apresenta 16,2 e 45% para as mesmas faixas etárias respectivamente).

Na cidade de São Paulo, 49,4% a 61,8% dos casos ocorrem em menores de 1 ano de idade, especialmente após cinco meses de idade.

Informações atuais dão conta que no período de 1984-1989, na grande São Paulo, 32,7% dos casos de meningite foram causados pelo **Hib**, correspondendo a incidência de 8,32 por cem mil, para menores de 5 anos de idade. Acredita-se ser possível uma expressiva subnotificação na dependência de entre outros fatores, da falta de procedimentos bacteriológicos apropriados.

Quadro IV

DISTRIBUIÇÃO DAS INFECÇÕES POR **Hib** POR IDADE

País	Idade		
	06 meses	6-24 meses	24-60 meses
Chile	22%	66%	12%
Finlândia	07%	54%	39%
França	09%	69%	22%
Gambia	45%	49%	06%
Suécia	10%	44%	46%
EUA			
Caucasianos	19%	62%	19%
Esquimós do Alasca	34%	57%	09%
Índios Apache	38%	62%	00%

C. Formas clínicas

A meningite e a epiglote constituem urgências médicas absolutas tanto a nível diagnóstico como terapêutico.

As infecções sistêmicas por **Hib** são enfermidades graves, sendo os principais a meningite e a epiglote. Sua importância varia de um paciente para outro, e está representado no Quadro V.

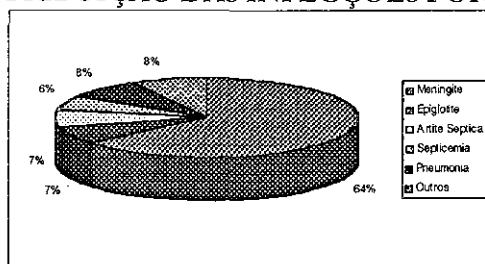
O diagnóstico de meningite, é as vezes clinicamente difícil, sendo confirmado pelo exame do líquido cefaloraquidiano (LCR). Sua evolução é fatal em 5% dos casos ou com sequelas neurológicas de gravidade variável entre 15 a 35% dos casos:

- Sequelas maiores 5% = encefalopatias, quadriplegias
- Sequelas graves 10% = retardo psicomotor, hemiplegia, hidrocefalia.
- Sequelas auditivas 10% = surdez uni ou bilateral.

Apesar de um tratamento antibiótico precoce e correto, as sequelas neurológicas podem aparecer.

A mortalidade relacionada com a epiglote pode alcançar 50% na ausência de um tratamento imediato e qualificado.

Quadro V
DISTRIBUIÇÃO DAS INFECÇÕES POR **Hib**



D. Vacinação

1. Aspectos gerais

Basicamente dois elementos justificam a vacina:

- as grandes incidências de infecções por **Hib**
- a gravidade das formas invasivas por **Hib**

As características epidemiológicas justificam a generalização de vacinação à partir de 2 meses de idade; sendo que 70% das meningites e 63% das infecções não meningíticas ocorrem antes dos 18 meses de idade.

As vacinas contra **Hib** se adapta facilmente ao calendário de vacinas devido a sua administração simultânea com DPT e a Sabin.

Ao fato de 1/3 das infecções por **Hib** aparecerem entre

18 e 60 meses, justifica a vacinação das crianças que não puderam ser protegidas anteriormente.

2. As vacinas contra *Haemophilus influenzae* B

Como dito anteriormente a resposta imune contra o Hib é dirigida contra o antígeno capsular poliribosio-ribitol fosfato (PRP).

A primeira geração das vacinas desenvolvidas para a prevenção da infecção pelo Hib, eram compostas de material polissacarídeo cápsular derivada do Hib sendo que eles conseguiram induzir imunidade protetora em crianças acima de 24 meses de idade; e portanto criança entre 6 e 17 meses, faixa etária de maior risco de infecção pelo Hib, estas não conseguiram prevenir a doença.

Sendo o PRP, como todo polissacarídeo, um antígeno timo independente, sendo que mecanismo de resposta imunitária passiva pela apresentação direta do antígeno e a ativação do linfócito B sem intervenção dos linfócitos T.

Isto provoca uma resposta primária do tipo IgM essencialmente, de pouca amplitude, e que não permite estimular a memória imunitária.

Até a idade de 18 meses, os linfócitos B do lactente se encontram em estado de maturação insuficiente que os permita responder sozinhos, sem a ajuda dos linfócitos T.

Já as proteínas são classificadas como antígenos T-dependentes uma vez que requerem células T antígeno especificadas para produzir anticorpos.

Postula-se então, que a união de um sacarídeo a uma proteína poderia converter este, que é um antígeno T-independente, em um antígeno T-dependente, aumentando assim sua imunogenicidade.

Para aperfeiçoamento da primeira geração de vacinas, pesquisadores tem produzido uma nova geração de vacinas semi-sintéticas, estáveis e facilmente reproduzíveis, capazes de gerar imunidade em crianças pequenas. Estas novas vacinas conhecidas como conjugadas são compostas de material sacarídeo derivado da cápsula da bactéria unido covalentemente a uma proteína transportadora. Os diferentes produtos diferem basicamente no tamanho e natureza do sacarídeo bacteriano, proteína transportadora e o tipo de ligação química utilizada.

Três diferentes vacinas conjugadas contra Hib de segunda geração já foram desenvolvidas, todas contendo o polissacarídeo capsular PRP acoplado a uma proteína transportadora (Quadro VI). Todas aprovados no FDA (Food and Drug Administration nos EUA), sendo que no

Brasil apenas a HibTiter e ActHib tem registro no Ministério da Saúde.

1) HibTiter (Lab.Cyanamid-Lederle): indicada para uso a partir dos 2 meses de idade, quando então deverão ser aplicadas três doses com intervalo de 2 meses, quando a vacinação começa antes dos 6 meses de idade, com reforço sempre aos 15 meses de idade.

Esquema Posológico:

Idade	nº de doses	dose de reforço
02 - 06	3	sim
07 - 11	2	sim
12 - 14	1	sim
> ou = 15	1	não

2) ActHib (Lab. Pasteur Merieux): também usada a partir dos 2 meses. A diferença básica no esquema de vacinação, é que o reforço deverá ser sempre-12 meses após a última dose do esquema básico.

3) PedVax (Lab. Merck Sharp-Dohme): é também utilizada a partir de 2 meses de idade, quando então deverá ser aplicada duas doses com intervalo de 2 meses, e um reforço aos 12 meses de idade (se a criança iniciou esquema básico com mais de 6 meses de idade o reforço deverá ser aos 15 meses).

3 Via de administração

As injeções são feitas por via intramuscular ou subcutânea:

- Em crianças menores de 2 anos de preferência na face externa do vasto lateral da coxa ou glúteo.
- Crianças menores de 2 anos na região deltóide.

Quadro VI

Fabricante (nome comercial)	Polissacarídeo	Sigla	Proteína Transportadora
Lederle-Cyanamid (HibTITER)	Oligossacarídeo	HbOC	Mutante CRM 197 Toxina diftérica
Pasteur - mérieux (ActHib)	Nativo	PRP-T	Toxoide tetânico
Merck Sharp-Dohme (PedVAX)	Nativo	PRP-OMP	Membrana externa do meningococo B

imunogenicidade com soros analisados em um laboratório sem conhecimento prévio do tipo de vacina, comparou a imunogenicidade das 3 vacinas conjugadas contra o Hib, tendo como amostra 458 crianças americanas de escolha aleatória. Seu resultado mostrou que as tendências entre as respostas de anticorpos anticapsulares das diferentes vacinas conjugadas foram similares. Após três doses não houve diferença significativas nas médias geométricas das concentração de anticorpos dos três grupos de vacinas, e 88 a 97% das crianças apresentavam um valor 1,0 micrograma/por ml de anticorpos (que é considerado nível protetor).

E Conclusão

Portanto fica clara a necessidade de mobilização dos profissionais das áreas de Infectologia e Pediatria no sentido de contribuir para a difusão dos conceitos de imunoprofilaxia de infecção por Hib e de suas formas mais graves.

AYUB, M.A. et al. Doença evasiva por *Haemophilus influenzae* B. Perspectiva de vacinação. *Arq.Med. ABC*,17(1-2): XX, 1994.

Abstract: The authors are present a more recent literature review reference to clinical and pathophysiological invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* B, as well as considerations related to its prevention to conjugate vaccines, showing the need of engagement of pediatrician and infectologists in their indication in our community like it is usually done in developed countries.

Key words: *Haemophilus influenzae* B, immunization, conjugate vaccines.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Wenger, JD, et al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease: vaccines and passive prophylaxis. In: Remington, JS and Swartz, MN eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, 10:306-339, 1989.
02. Recommendation of Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Polysaccharide vaccine for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. *MMWR*, 34:201-205, 1995.
03. Broome, CV, Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b infections in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 6:779-782, 1987.
04. Peltola, H. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: A double-blind study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatr*, 60:730-737, 1977.
05. Kayth, H. Serum antibodies after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide and responses to reimmunization: No evidence of immunologic tolerance or memory. *Pediatr*, 74:857-865, 1984.
06. Roitt, IM. The cellular basis of immunological responses. *Lancet* II:367-371, 1969.
07. Weinberg, GA; Granoff, DM. Polysaccharide-protein conjugate vaccines for the prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. *J. Pediatr*, 113:621-631, 1988.
08. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Supplementary statement change in administration schedule for *Haemophilus influenzae* b conjugate vaccines. *MMWR*, 39:225-241, 1990.
09. Pittman, M. Variation and type specificity in the bacterial species *Haemophilus influenzae*. *J. Esp. Med.*, 53:471-95.
10. Turk, DC. The pathogenicity of *Haemophilus influenzae*. *J. Med. Microbiol.*, 18:1-16, 1984.
11. Crisel, RM.; Baker, RS.; Dorman, DE. Capsular Polymer of *Haemophilus influenzae* type b. *J. Biol. Chem.* 250:4926-30, 1975.
12. Moxon, RE; Kroll, JS. The role of Bacterial polysaccharide capsules as virulence factors. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 150:65-85, 1990.
13. Schneerson, R; Rodrigues, LP; Parke, JC. Jr. Immunity to diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b II: specificity and some biologic characteristics of natural infection, acquired and immunization induce antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus*

.AYUB, M.A. et al. Doença evasiva por Haemophilus influenzae B. Perspectiva de vacinação. Arq. Med. ABC, 17(1-2): 38-43, 1994.

to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b. J. Immunol., 107:1081-9, 1971.

14. Claesson, BA; Trollfors, B.; Jodal, U.; Rosenhall, U. Indice and prognosis of Haemophilus influenzae meningitis in children in a Swedish region. Pediatr. infect. Dis., 3:35-9, 1984.

15. Takala, AK. Epidemiologic characteristics and risk factors for invasive Haemophilus influenzae type b disease in a population with high vaccine efficacy. Pediatr. Dis. J., 8:343-6, 1989.

16. Wilfert, CM. Epidemiology of Haemophilus influenzae type b infections. Pediatrics, supplement Epidemiology: 631-5, 1990.

 **center**
cirúrgica Ltda.

Elias da Silva Freita

Rua Vitória, 395 - Conj. 207 - Sta. Efigênia
Tel/Fax (011) 952-3159 - Cep 01210-001 - SP

CLÍNICA

FENIX

Ortopedia - Traumatologia - Artroscopia
Medicina Esportiva
Fisioterapia - Condicionamento Físico

Dr. Amauri Milton Machado

Rua das Bandeiras, 494 - Bairro Jardim - Santo André - SP - CEP 09090-780
PABX 454-3300 - Fax 444-2277