



Organização Mundial de Saúde

Haemophilus influenzae tipo b: Epidemiologia e Prevenção

INTRODUÇÃO

A existência de vacinas seguras e efetivas para combater o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e o grande impacto da vacina sobre o controle das doenças causadas pelo Hib nos países industrializados tem levado a sua aceitação como uma vacina possível de inclusão nos programas de imunizações da Região. Alguns países da Região, como Uruguai, Chile, e Antilhas dos Países Baixos, vêm usando a vacina contra *H. influenzae* tipo b, e tem sido possível confirmar um impacto similar. Os profissionais médicos e familiares da mesma maneira reconhecem a gravidade da meningite e pneumonia e estão ansiosos à espera da inclusão desta vacina nos programas regulares de imunizações. É importante destacar que considerando que este microorganismo é a principal causa de mortalidade e morbidade devido a pneumonias, como também por meningites e outras doenças invasivas, é esperado que a vacinação contra Hib terá um impacto significativo na saúde das crianças nas Américas.

MICROBIOLOGIA

O *Haemophilus influenzae* é um cocobacilo Gram negativo que vem sendo identificado como um importante patógeno para os humanos e tem se tornado em um problema grave de saúde pública. Embora a informação seja incompleta a esse respeito, é estimado que pelo menos 3 milhões de casos graves da doença em todo o mundo sejam causados pelo *Haemophilus influenzae* tipo b a cada ano, com uma mortalidade em crianças menores de 5 anos variando de 380.000 a 700.000. Esta bactéria é muito difícil de cultivo e requer os fatores X (hemin) e V (NAD: nicotinamida-adenina dinucleotídeo). O uso de meio de cultura inadequado é provavelmente uma das principais razões para a baixa incidência de notificação desse microorganismo. Com base em três reações bioquímicas, é possível diferenciar 8 biovariantes entre as cepas capsulares e não capsulares do *H. influenzae*. O primeiro pode ser diferenciado em seis sorovariantes ou tipos (a a f), baseado na estrutura antigênica do polissacarídeo capsular. Embora as cepas capsulares e não capsulares (não tipável) possam causar a doença, as variedades tipo b são responsáveis por mais de 90% da doença grave em crianças menores de 5 anos de idade. O polissacarídeo tipo b é um polímero de D-ribose-ribosil-fosfato, também conhecido como PRP. O polissacarídeo capsular é o principal fator de virulência nas cepas capsulares, porém outros também existem, como os lipopolissacarídeos, as proteases para IgA e algumas proteínas da membrana externa.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

PATOGENIA

O *Haemophilus influenzae* faz parte da flora natural do trato respiratório superior. Vários percentuais têm sido relatados para portadores assintomáticos do *H. influenzae*, os quais variam de país a país. Nos países industrializados, por exemplo, a variação é entre 1% e 5% da população, possivelmente alcançando níveis de mais de 40% nos países em desenvolvimento. Estes percentuais variam mesmo dentro de um mesmo país, dependendo das populações e/ou áreas analisadas, e são geralmente mais baixos em adultos que em crianças em idade pré-escolar. A colonização com cepas não tipificáveis é muito mais comum. A colonização pode persistir no orofaringe por muitos meses. A transmissão se dá de pessoa-a-pessoa através de gotículas e/ou secreções orais. Os fatores que influenciam a efetividade da transmissão e a habilidade para a colonização são desconhecidos. Usualmente, um estado de portador prolongado com colonização da mucosa respiratória é a regra para a doença invasiva subsequente. A propagação através da mucosa leva a infecções como bronquite, sinusite, otite, e conjuntivite, em adição a disseminação em direção ao trato respiratório inferior, causando pneumonia. A alteração das barreiras anatômicas permite a passagem do microorganismo às meninges, causando meningite, ou ao sangue (bacteremia) com subsequente disseminação, causando infecções onde o microorganismo se estabelecer, por exemplo, meningite, artrite, sepsis, abscessos, celulite, etc.

EPIDEMIOLOGIA

Incidência:

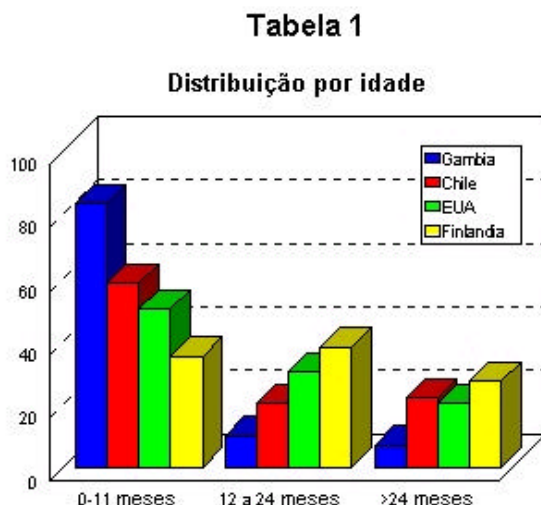
- a. Países industrializados. A maioria desses estudos focaliza as infecções invasivas, incluindo meningite, sepsis, pneumonia bacteriana e outras síndromes como epigloteite que são acompanhadas pela presença de organismos em locais normalmente estéreis como o sangue, fluido cerebrospinal (LCE), e fluido pleural. Estes estudos indicam que a incidência de *H. influenzae* type b em meningites pode variar de 8 a 60 casos por 100.000 crianças menores de 5 anos e de 21 a 100 casos por 100.000 crianças menores de 5 anos para todas as doenças invasivas.
- b. Países em desenvolvimento. Estudos da incidência de Hib em meningites e doenças invasivas nesses países são muito limitados. A estimativa da incidência requer vigilância a ser realizada em populações definidas de dimensão desconhecida, considerando que muito dos dados disponíveis é normalmente de um hospital em particular ou centro de saúde onde nem a população servida nem a incidência da doença podem ser estimadas. Isto pode por esta razão ser considerado que a incidência varia de região a região e que na Ásia é estimada em 6 casos por 100.000 crianças menores de 5 anos; na América do Sul, 17 a 25 por 100.000; no Oriente Médio, 16 a 31 por 100.000; e na África, 50 a 60 por 100.000

A acuracidade desses estudos é influenciada por inúmeros fatores, e esses resultados são normalmente documentados quando um organismo é isolado de um local normalmente estéril, e isto é influenciado pelas técnicas de isolamento e meio de cultura empregados,

em adição ao uso anterior de antibióticos. Em muitos casos, além disso, as amostras não têm sido coletadas de todos os pacientes com a doença invasiva, levando a uma subestimativa inevitável da verdadeira incidência.

Esforços para calcular a incidência de Hib nas pneumonias são dificultados pela baixa sensibilidade e especificidade dos testes usados para determinar a etiologia das pneumonias. Não obstante, os resultados de inquéritos recentes de campo com a vacina conjugada contra Hib no Gâmbia têm mostrado uma redução de 20% nos casos de pneumonia confirmados radiologicamente, tornando possível afirmar que pelo menos nos países em desenvolvimento, a maior parte da doença grave por Hib ocorre na forma de pneumonias.

Distribuição Etária: Embora ocorra em crianças menores de 2 anos, a maior incidência ocorre em crianças menores de 1 ano de idade em países em desenvolvimento e maiores de 1 ano em países industrializados. A Tabela 1 mostra as diferenças entre Gâmbia, Chile, Estados Unidos e Finlândia.



Fatores de risco: Os fatores que aumentam o risco de infecção por Hib podem ser divididos naqueles associados a: a) maior suscetibilidade a infecções por Hib; e b) maior exposição ao microorganismo. Algumas vezes é difícil distinguir claramente entre os dois.

Entre os fatores relacionados a maior suscetibilidade estão:

- Idade. Existe uma forte correlação entre idade e incidência. Os recém-nascidos são passivamente protegidos pelos anticorpos maternos, porém após o primeiro mês a incidência aumenta dramaticamente, atingindo o pico entre 6 e 11 meses, e então declinando rapidamente aos 2 anos;
- Defeitos imunológicos. Por exemplo, imunodeficiências adquiridas ou primárias, hipogamaglobulinemia, anemia celular falciforme, asplenia congênita ou adquirida, e doença de Hodgkin com quimioterapia estão associadas com maior suscetibilidade;

- Raça. Isto pode ser controverso, considerando que a raça pode ser confundida até certo grau com outros fatores de risco como superlotação, acesso ao serviço de saúde, e fatores sócio-econômicos. Em qualquer caso, incidências muito altas têm sido observadas em populações nativas como Esquimós, Apaches, Navajos, e aborígenes australianos;
- Fumantes passivos. Embora o mecanismo não esteja muito claro, o hábito de fumar pode aumentar o risco de infecções virais, o que por sua vez aumenta o risco de uma infecção por Hib.

Entre os fatores associados com maior exposição estão:

- Superlotação, famílias grandes, muitas pessoas em uma única sala;
- Creches. Uma correlação tem sido observada entre o risco proporcional aumentado e o tempo consumido diariamente em uma creche, como também o número de crianças no grupo;
- Contato direto com uma pessoa com Hib invasiva, manifestada pela colonização aumentada nos contatos;
- Os fatores sócio-econômicos, os quais são refletidos nas condições de vida – por exemplo, superpopulação, malnutrição, pouco ou nenhum acesso a serviço de saúde.

PREVENÇÃO

Quimioprofilaxia: O uso de antibióticos tais como a rifampicina torna possível alcançar altas concentrações de agentes antimicrobianos no meio intracelular, na saliva e outras secreções, e assim fornecendo um significado eficiente de eliminação de colonização e, conseqüentemente, possível disseminação e infecções secundárias.

Imunidade natural: A imunidade natural a Hib envolve muitos fatores e componentes do sistema imunológico, por exemplo, imunidade das membranas mucosas, imunidade humoral, ativação das respostas inflamatórias, fagocitose e imunidade celular. É difícil determinar quais desses mecanismos é o mais importante na proteção individual. A maioria das pessoas adquire uma imunidade natural a Hib no primeiro ano de vida sem ter desenvolvido a doença. Esta imunidade surge da colonização faríngea e/ou colonização entérica assintomática de microorganismos que têm um reatividade antigênica cruzada com o *H. influenzae* tipo b. A importância de anticorpos como um dos elementos que fornecem proteção é demonstrada por um aumento gradual em suas concentrações no sangue com a idade e por uma redução concomitante no risco de contrair a doença. É também observado que em recém-nascidos, enquanto os anticorpos maternos adquiridos através da placenta declinam, o risco de contrair doenças invasivas devido a Hib aumenta. A análise funcional dos anticorpos específicos ao polissacarídeo capsular do Hib demonstra suas capacidades bactericida e opsonofagocítica. Outros antígenos de superfície também estimulam a produção de anticorpos protetores. Os níveis de anticorpos acima de 0,15 g/ml, especificamente IgG, são considerados como protetores contra Hib; para assegurar a proteção a longo prazo, um valor de 1,0 g/ml é necessário.

Atividade imunitária: Com base na importância demonstrada dos anticorpos específicos para o polissacarídeo capsular (PRP), uma vacina de primeira geração consistindo de polissacarídeo purificado foi desenvolvida. Esta vacina, como também outras baseadas em polissacarídeo contra pneumococo e meningococo, estimula as células B clones específicas; entretanto, considerando que não são identificadas pelas células T e/ou macrófagos, elas geram uma resposta pobre. São conhecidas como antígenos T independentes, e assim, tendo as seguintes características: a) a resposta de anticorpo é idade-dependente, e os anticorpos não são detectados abaixo da idade de 18 meses, são variáveis entre 18 e 23 meses, e imunogênicos acima dos dois anos; b) nenhuma resposta de memória é gerada e conseqüentemente não existe efeito de reforço; c) uma alta percentagem de anticorpos gerados são IgM, enquanto que os anticorpos IgG são mais protetores.

As características antigênicas desses polissacarídeos são alteradas uma vez que eles sejam conjugados quimicamente a proteínas carreadoras. Esses novos antígenos podem agora ser reconhecidos pelas células T e macrófagos, trazendo à tona a resposta imunológica característica para antígeno T-dependente que consiste de a) estimulação de anticorpos em crianças menores de 2 anos de idade; b) um efeito de reforço, o qual torna possível o alcance de altas concentrações de anticorpo; e c) uma resposta imunológica mais madura caracterizada por IgG e IgA.

Existem três aspectos a serem considerados na preparação dessas novas vacinas semi-sintéticas: a) a forma do polissacarídeo; b) a proteína carreadora; e c) o método de conjugação. O conjugado pode ser dividido em dois tipos dependendo no modelo de conjugação: complexos neoglicoprotéinicos e macromoleculares. Nos neoglicoprotéinicos, a proteína tem uma posição central e o polissacarídeo – ou oligossacarídeo – posiciona-se de forma radial (vacinas Wyeth-Lederle e Viocine), enquanto nos complexos macromoleculares uma ativação randômica de polissacarídeo e/ou de proteína com redes de formas macromoleculares subseqüentes de conjugação com ambos os componentes ligados (vacinas Pasteur-Merieux-Connaught, MSL, SmithKline Beecham).

Esta segunda geração de vacinas contra Hib tem se mostrado segura, imunogênica e altamente efetiva em vários testes de campo e, mais recentemente, após a introdução dessas vacinas nos programas de imunizações, com o impacto enorme na redução da doença causada pelo Hib. As vacinas disponíveis variam quimicamente e estruturalmente (ver Tabela 2) e parecem gerar respostas imunológicas com características variantes (ver Tabela 3).

Tabela 2
Características das vacinas contra Hib

Vacinas	Proteína	Composição	Apresentação	Preservativo	Combinação
PRP-D ProHIBIT	Diphtheria Toxoid	25µg PRP 18µg DT	Líquido Dose única	Merthiolate em multi-dose	PRP-D + DTP
PRP-CRM197 HibTITER	CRM197	10µg PRP 25µg CRM197	Líquido Dose única ou 10 doses	Merthiolate em multi-dose	HbOC + DTP
PRP-OMP PedvaxHib	OMP of <i>N. meningitidis</i> Group B	15µg PRP 250µg OMP	Liofilizada Dose única	Não	?
PRP-T Act-Hib	Tetanus Toxoide	10µg PRP 20-40µg TT	Liofilizada Dose única ou 10 doses	Não	PRP-T reconst. com DTP
PRP-T Hiberix	Tetanus Toxoide	10µg PRP 20-40µg TT	Liofilizada Dose única	Não	PRP-T reconst. com DTP, DTP-HepB
PRP-CRM197 Vaxem-Hib	CRM197	10µg PRP 25µg CRM197	Liofilizada Dose única	Merthiolate	?

É importante destacar o seguinte com respeito às vacinas disponíveis:

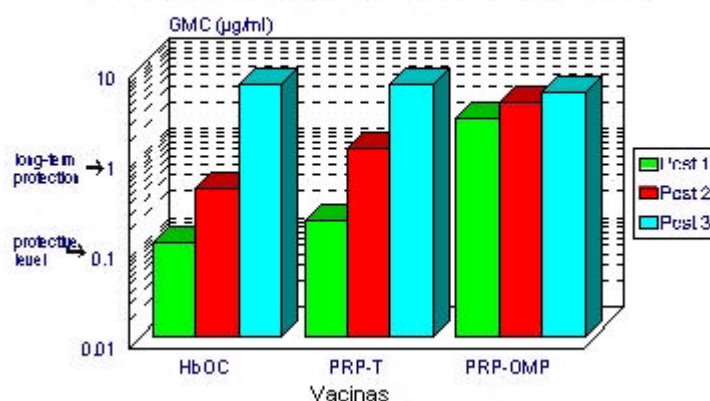
- De todas as vacinas, a resposta imunológica da PRP-OMP, nas quais o carreador são as proteínas da membrana externa da *Neisseria meningitidis* grupo B, é a maior diferença, considerando que um aumento marcante nos anticorpos é observado com apenas a primeira dose; entretanto, após a terceira dose, nenhuma diferença maior é detectada com as vacinas HbOC e PRP-T. Dada a essa resposta característica, seu uso foi aprovado com apenas duas doses aos 2 e 6 meses, com um reforço entre 12 e 16 meses;
- A PRP-D, na qual a proteína carreadora é o toxóide diftérico, é a menos imunogênica. Na América do Norte é recomendada unicamente como reforço e não é aprovada para uso em doses iniciais;
- Várias combinações de vacinas PRP-OMP, PRP-T e HbOC têm se mostrado tão imunogênicas quanto em regimes usando uma única vacina, e como resultado elas podem ser usadas de formas intercambiáveis sem sacrificar a imunogenicidade;
- A adição de uma nova vacina ao regime do PAI não deve aumentar o número de injeções. Estudos realizados com vacinas PRP-OMP, HbOC e PRP-T têm mostrado que quando as crianças recebem simultaneamente vacina DTP na mesma seringa, elas desenvolvem os mesmos níveis de anticorpos protetores para Hib como se as vacinas tivessem sido injetadas separadamente. Além do mais, não existe evidência de interferência com os níveis de proteção para difteria e tétano. Dada a falta de um marcador sorológico para proteção contra coqueluche, é mais difícil

avaliar o efeito sobre esse componente. Deve se notar que é essencial assegurar que a vacina DTP seja compatível com a vacina Hib, à medida que o uso possível de vacinas DTP diferentes daquelas recomendada pelo produtor seja considerado.

Como mencionado anteriormente, a introdução de vacinas conjugadas contra Hib em países industrializados tem tido um impacto acentuado. Nos Estados Unidos, uma redução maior de que 90% na incidência das doenças invasivas tem sido observada, e

Tabela 3

Imunogenicidade de três vacinas contra Hib



na Finlândia e Islândia a doença Hib parece ter desaparecido. Como exemplo de um país em desenvolvimento na Região temos o Uruguai, o qual subsequente a introdução da vacinação em 1994, tem se aproximado do êxito na eliminação de notificações da Hib invasiva. A imunização contra Hib previne a colonização de portadores e isto pode ser o mecanismo para a imunidade de rebanho observada.

Os vários esquemas vacinais adotados pelos países são mostrados na Tabela 4. A introdução de vacinação no regime do PAI pode também ser feita gradualmente iniciando a vacinação de crianças quando elas alcançarem a idade de 2 meses e administrando a segunda dose em tempo apropriado; ou alternativamente, imunizando a população inteira de crianças menores de 2, 3 ou 4 anos de idade, dependendo dos recursos disponíveis e objetivos. Esta estratégia foi empregada na Grã Bretanha e Uruguai.

Tabela 4

Países da América Latina	Calendário primário	Reforço
Argentina	2,4,6m	16m
Chile	2,4,6m	
Cuba	2,4,6m	12-15m
Uruguai	2,4,6m	

Outros Países	Calendário primário	Reforço
Áustria	3,4,5m	14-18m
Bahrain	2,4,6m	
Bélgica	3,4,5m	13m
Dinamarca	5,6m	16m
Finlândia	4,6m	14-18m
França	2,3,4m	15m
Alemanha	3,5m	15m
Islândia	3,4 6m	14m
Irlanda	2,4,6m	6m
Kuwait	3,4,6m	18m
Luxemburgo	3,5m	15m
Países Baixos	3,4,5m	11m
Noruega	3,5m	10m
Qatar	2,4 6m	
Suécia	3,5m	12m
Suíça	2,4,6m	15m
EUA	2,4,6m	12-15m
Reino Unido	2,3,4m	

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)