



## ARTIGO DE REVISÃO

## *Infecção por Haemophilus influenzae tipo b e sua prevenção por vacinas*

*Haemophilus influenzae type b infections and its prevention by vaccines*

Reinaldo M. Martins \*

### Resumo

Faz-se uma revisão das infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e sua prevenção por vacinas. Sua prevalência é subestimada, em virtude de detalhes técnicos de identificação laboratorial e das dificuldades de diagnóstico etiológico das infecções respiratórias, principalmente pneumonia. Levando em consideração todas as infecções (respiratórias, meningite e outras), Hib é provavelmente o microrganismo mais importante, comparado a *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*. A incidência de meningite por Hib no Brasil é apresentada, e discutem-se os fatores de risco, bem como as alternativas de prevenção. As diferentes vacinas Hib são analisadas e esquemas de imunização com duas delas (PRP-T e HbOC) são apresentados. Discute-se a possível erradicação das doenças por Hib.

*J. pediatr. (Rio). 1994; 70(4):197-205*: vacinas bacterianas, *Haemophilus influenzae*, infecções por *Haemophilus*, vacina de polissacarídeo, esquema de imunização.

### O microrganismo

*Haemophilus influenzae* é um cocobacilo pleomórfico (tem muitas variações de forma), gram negativo, identificado por Pfeiffer em 1892. Retém fracamente corantes (safranina) nos preparados de materiais clínicos (como líquor e escarro) e não se cultiva facilmente, daí passar frequentemente despercebido nos exames bacteriológicos. Nos cultivos, com os fatores de crescimento X (hemina) e V (nicotinamida adenina dinucleotídeo) forma pequenas colônias em forma de gota de orvalho de brilho azulado.

### Abstract

*Haemophilus influenzae type b (Hib) infections and its prevention by vaccines are reviewed. Its prevalence is underestimated, due to technical pitfalls in the laboratory and to the difficulties of diagnosing respiratory infections, chiefly pneumonia. Taking into account all infections (respiratory, meningitis and others), Hib is probably the most important pathogen, compared to S. pneumoniae and N. meningitidis. The incidence of Hib meningitis in Brazil is presented and risk factors are discussed, as well as the preventive alternatives. The different Hib vaccines are analyzed and schedules of immunization with two of them (PRP-T and HbOC) are presented. Possible eradication of Hib diseases is discussed.*

*J. pediatr. (Rio). 1994; 70(4):197-205*: bacterial vaccines, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus* infections, polysaccharides vaccine, Immunization schedule.

*H. influenzae* apresenta cepas encapsuladas e não encapsuladas. As encapsuladas apresentam-se como bastonetes, as não encapsuladas, com várias formas. Quimicamente, a cápsula é um polímero de ribosil-ribitol-fosfato, um polissacarídeo.

Pittman (1931) classificou as cepas encapsuladas em 6 tipos sorológicos, *a, b, c, d, e, f* de acordo com as características antigênicas dos polissacarídeos capsulares. As cepas não encapsuladas são denominadas não tipáveis.

A aglutinação em lâmina, utilizando antisoros, é o método habitual de determinação de sorotipo. A contraimunoelektroforese é um método mais exato.

É possível também a identificação de sub-tipos, com base na proteína da membrana externa, útil em estudos epidemiológicos e outras pesquisas.

As cepas *a, c, d, e, f*, e as não tipáveis têm menor importância patológica do que as do tipo *b*, e a elas não nos referimos mais, a não ser de passagem.

\* Coordenador da Comissão de Infecção do Hospital da Lagoa.  
Presidente do Comitê de Doenças Infecciosas da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro.  
Presidente da Associação de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar do Estado do Rio de Janeiro.  
Professor Titular de Pediatria do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas.

## As doenças

O *H. influenzae* b (Hib) é agente etiológico freqüente de infecções graves em crianças, o que nem sempre é devidamente reconhecido pelo público e até mesmo pelos profissionais de saúde. Em relação às pneumonias, o diagnóstico etiológico de certeza é muito difícil, mas o pneumococo domina a cena e é imediatamente lembrado. Nas meningites, tende-se a valorizar mais a meningocócica, devido aos surtos em anos recentes e ao fato desta provocar um impacto psico-social maior, ao atingir crianças em idade escolar. No entanto, considerado em conjunto, o Hib é provavelmente o mais importante dos três agentes mencionados.

Estudos de aspirados pulmonares de crianças com pneumonia nos países em desenvolvimento têm mostrado percentuais elevados de culturas positivas para bactérias. Em 835 crianças estudadas (quadro 1), 54,6% tinham bactérias no pulmão. Isto contrasta com o encontrado em populações de boas condições de vida, onde predomina a etiologia viral nas pneumonias em crianças, sendo menos freqüentes as complicações bacterianas.

**Quadro 1** - Positividade de culturas bacteriológicas de aspirados pulmonares de crianças com pneumonia sem antibioticoterapia prévia.

País	Local	Ano de publicação	Nº de crianças	Idade (anos)	Culturas Bacterianas positivas	
					nº	%
Brasil	Recife	1978	60	0-4	34	60,0
	S.Paulo	1974	37	0-7	20	54,1
Chile	Santiago	1971	160	0-2	91	56,8
	Santiago	1966	125	0-10	67	53,6
Colômbia	Cali	1976	71	0-14	15	21,1
Gâmbia	Fajara	1986	51	0-9	33	64,6
Índia	Pune	1981	50	0-11	30	60,0
Nigéria	Benin	1981	46	0-12	34	73,9
	Zaira	1977	88	0-8	54	61,3
P.N.Guiné	Goroka	1984	71	0-5	48	67,6
	Tari	1983	18	0-9	8	44,0
Filipinas	Manila	1979	18	0-14	9	50,0
Zimbaue	Bulawayo	1988	40	0-11	13	32,5
<b>TOTAL</b>			835		456	54,6

Fonte: Ocampo Perla D Santos: Management of Acute Respiratory Infections in Primary Health Care. International Child Health, 1992, 3: 52-62.<sup>1</sup>

O quadro 2 mostra as bactérias isoladas de aspirados de pulmão em 5 estudos de pneumonia. O Hib ocupa o segundo lugar.

Em alguns estudos de etiologia que utilizaram hemoculturas e não aspirados pulmonares, o Hib apareceu em primeiro lugar.

**Quadro 2** - Bactérias isoladas de aspirador de pulmão em crianças sem tratamento prévio. Cinco estudos\*

Microrganismos	nº	%
<i>S. pneumoniae</i>	77	45,0
<i>H. influenzae</i>	39	22,8
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	22	12,9
<i>S. aureus</i>	15	8,7
Outras	18	10,6

\*Fonte: Pio Antonio, Leowski J, ten Dam H.G.: La Magnitud del Problema de las Infecciones Respiratorias Agudas. OPS/OMS, Documentos Basicos, Control de Infecciones Respiratorias Agudas, Diciembre 1987<sup>2</sup>.

O Hib pode provocar derrames pleurais volumosos e purulentos e formar abscessos, quadros estes que eram atribuídos no passado exclusivamente ao *S. aureus* e, em crianças pequenas, ao *S. aureus* ou *Klebsiella pneumoniae*. Este erro deve ter sido fatal, muitas vezes, ao direcionar a terapêutica erradamente. Quem se lembra da monoterapia com oxacilina em muitos destes casos?

A utilização padronizada de agentes antimicrobianos, como penicilina ou cotrimoxazol, com a participação de agentes de saúde e líderes comunitários, consegue reduzir a mortalidade por pneumonias. Estudos de intervenções apropriadas em IRA (infecções respiratórias agudas) realizados em Bangladesh, Índia, Indonésia, Nepal, Paquistão, Filipinas e Tanzânia mostraram diminuição nas taxas de mortalidade por pneumonia que variaram de 25 a 67%<sup>3</sup>.

Uma sombra que se estende sobre estes programas baseados na utilização de antimicrobianos é a resistência bacteriana que acompanha o emprego amplo dos mesmos.

Por exemplo, em estudo realizado em Islamabad-Rawalpindi, no Paquistão, em 1988-90, verificou-se que a resistência dos pneumococos ao cotrimoxazol era de 75%, após seu uso no programa de IRA. Quase 15% tinha resistência parcial à penicilina e 30-35%, resistência ao cloranfenicol.

Quanto ao Hib, os achados foram similares, com 40% das cepas resistentes ao cotrimoxazol<sup>4</sup>.

Nos Estados Unidos, apenas 20% dos Hib são ainda sensíveis à ampicilina<sup>5</sup>.

Evidências de que a penicilina e a amoxicilina in vivo podem ser mais eficazes contra o pneumococo de que indicam os resultados in vitro atenuam mas não eliminam as preocupações face à resistência bacteriana<sup>6</sup>.

No Brasil as informações sobre resistência bacteriana dos agentes mais freqüentemente causadores de IRA são escassos. Estudos realizados em São Paulo, no Instituto Adolfo Lutz, em 1986-87, mostraram que 92% dos pneumococos ainda eram muito sensíveis à penicilina.<sup>7</sup>

Quanto aos Hib, a resistência à ampicilina e ao cloranfenicol em população infantil de 6 meses a 6 anos foi referida como sendo de 16 e 14% respectivamente.<sup>8</sup>

Trabalho de Hamamoto e cols, do Instituto da Criança de São Paulo<sup>9</sup>, mostrou que 68,4% dos hemófilos eram sensíveis à ampicilina, 57% ao cotrimoxazol, 77,7% à rifampicina

na, 94,7% ao cloranfenicol. Todas as cepas de pneumococos foram sensíveis ao cloranfenicol e à penicilina, 92,8% à ampicilina.

Em relação às meningites bacterianas (MB), o Hib tem participação destacada. No período de 1987 a 1989 a meningite por Hib correspondeu a 11,7% dos casos de MB no Brasil e 15,4% dos casos de MB de causa determinada. Entretanto, segundo dados da Fundação Nacional de Saúde (1987-91), na faixa etária de 0-12 meses de idade, período de maior incidência de meningite por Hib, cerca de 28% dos casos de meningite correspondem a etiologias não especificadas. Das MB de causa determinada nesta faixa etária, o Hib foi o principal responsável no período referido, compreendendo 26,3% dos casos, comparados com 25,8% de casos atribuídos ao meningococo.<sup>10</sup>

O Brasil notificou uma média de 1336 casos de MB por Hib, por ano, entre 1987 e 1991, com 50% dos casos em menores de 1 ano e 90% até 4 anos de idade. A subnotificação é muito importante, devido ao grande número de casos de MB de etiologia indeterminada. A média nacional em menores de 1 ano foi de 17,7/100.000 hab em menores de 1 ano e de 4,8/100.000 hab na faixa etária de 1 a 4 anos. No Distrito Federal, Paraná e Rio de Janeiro as incidências foram respectivamente de 57,4; 46,9 e 44,3 por 100.000 hab em menores de 1 ano. Nos últimos anos foi a 2ª causa de MB no Brasil (a 1ª foi o meningococo). A sua letalidade em 1991 foi de 15,9%.<sup>11</sup>

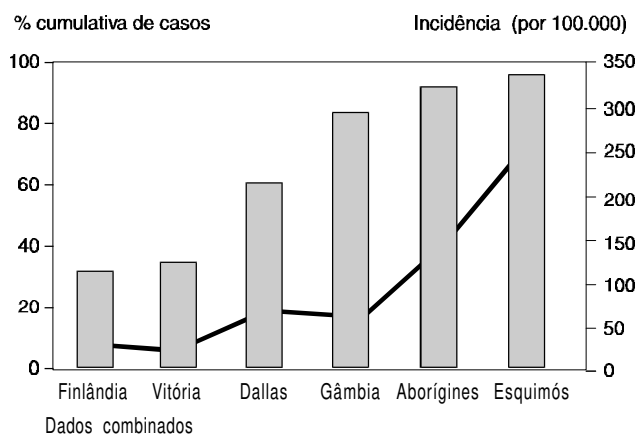
No município do Rio de Janeiro, entre 1988 e 1990, foram notificados 146 casos de meningite por Hib em menores de 1 ano (51,2%), 125 de 1 a 4 anos (43,9%), apenas 14 com 5 ou mais anos de idade (4,9%). A letalidade foi de 21,9% no 1º ano de vida, 8% de 1 a 4 anos e 15,1% em todas as idades.<sup>12</sup>

A distribuição etária dos casos de meningite por Hib guarda relação com fatores do eco-sistema, concentrando-se mais no 1º ano de vida quando as condições sociais são desfavoráveis, como se pode ver na figura 1, relativas a países em diversos estágios de desenvolvimento. Observe-se ainda que há uma relação direta entre percentual de casos no 1º ano de vida e a incidência por 100.000 hab.

Alto percentual de casos no 1º ano de vida e baixa incidência por 100.000 hab fala a favor de sub-notificação, ou sub-diagnóstico, como no caso do Brasil. Contribuem para estes, deficiências ou falta de preparo do pessoal de saúde para a realização de punções lombares em tempo oportuno, deficiências laboratoriais, falta de notificação dos casos diagnosticados por desconhecimento da importância desta ação de saúde ou propositalmente, tendo em vista que os seguros privados de saúde não cobrem os custos de tratamento das meningites, forjando-se então outros diagnósticos.

Aglomerções em lugares fechados e frequência a creches e afins favorecem as meningites por Hib. Cochi e cols<sup>14</sup>, em trabalho realizado na área metropolitana de Atlanta, nos Estados Unidos, encontraram associação signifi-

**Figura 1** - Distribuição etária das meningites por Hib. Estudos populacionais de casos ocorrendo no 1º ano de vida.



Fonte: Mc Intyre Peter: Worldwide epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. JAMA (Supl) :5-10, 1993<sup>13</sup>

cativa entre doença invasiva por Hib (Hib-Inv) e aglomeração doméstica ou frequência a creches.

Na frequência a creches, o risco foi maior em crianças de 2-5 meses de idade (OR 17,7 IC 5,8-54,4) e de 6-11 meses (OR 9,4 IC 4,3-20,9). De 36-59 meses (OR 1,4 IC 0,5-4), 50% das Hib-Inv foram atribuídas à frequência a creches. O leite materno mostrou efeito protetor durante os primeiros 6 meses de vida.

Nota: OR=odds ratio, razão de chance. É a relação entre o risco de adoecer entre os expostos e os não expostos a um determinado fator, no caso, a frequência a creches. Quando for igual a 1, o fator de exposição não teve influência no risco de adoecer. Quanto maior for OR, maior o risco de exposição ao fator. OR abaixo de 1 indica que o fator de exposição foi protetor. IC=intervalo de confiança, medida estatística que dá os limites onde o valor verdadeiro pode estar situado.

Outros fatores de risco incluem contactantes de casos de meningite por Hib, imunodeficiências, hemoglobinopatias, possíveis fatores genéticos. Na maioria dos casos, entretanto, não se tem ainda uma explicação completa para a invasão do sistema nervoso central.

O custo social e humano das meningites por Hib é alto. No Brasil, como já referimos, a letalidade tem sido de aproximadamente 15% em anos recentes, três vezes maior que nos Estados Unidos.<sup>15</sup>

A morbidade residual é elevada. Nos Estados Unidos, a meningite por Hib deixou seqüelas permanentes, variando de perda auditiva a retardo mental, em 20 a 30% dos sobreviventes.<sup>16</sup>

Trabalho feito recentemente no Hospital Emílio Ribas, por Momensohn e cols<sup>17</sup>, encontrou 35,7% (10/28) de perda auditiva nos sobreviventes de meningite por Hib.

O Hib causa ainda outras doenças graves, como septicemia, epiglottite de ocorrências variáveis segundo o país),

celulite, artrite séptica, osteomielite, pericardite. Deve-se ressaltar que nas doenças de mucosas e nas otites predominam os *H. influenzae* não tipáveis.

Calculou-se, nos Estados Unidos, que 1 em cada 200 crianças terá alguma forma de Hib-Inv até os 5 anos de idade.

### Medidas preventivas

As medidas preventivas visam a diminuir a incidência, a mortalidade e as seqüelas e incluem:

1. Melhora das condições de vida e nutricionais.
2. Aleitamento materno exclusivo nos primeiros 4-6 meses de vida.
3. Evitação de aglomerações em lugares fechados.
4. Isolamento respiratório nas primeiras 24 horas de tratamento.
5. Quimioprofilaxia dos contactantes e do paciente (meningite).
6. Diagnóstico precoce e tratamento adequado.
7. Imunização passiva.
8. Vacinas.

Várias destas medidas têm alcance limitado, ou são de difícil execução a curto prazo. A quimioprofilaxia dos contactantes, tão preconizadas, só é capaz de evitar no máximo 2% dos casos de meningite por Hib<sup>15</sup>, embora deva ser feita, nos casos indicados. O diagnóstico e tratamento adequados, com ênfase no diagnóstico precoce, devem ser enfatizados para todas as formas de Hib-Inv.

O advento das vacinas contra o Hib é um fato novo, que deve ser devidamente valorizado.

### As vacinas

Fothergill e Wright<sup>18</sup> demonstraram que existe uma correlação inversa entre a atividade bactericida do soro e a incidência de meningite por Hib (figura 2). O período em que a criança perdeu os anticorpos passivos maternos e ainda não desenvolveu sua própria imunidade é o de maior vulnerabilidade à doença.

O fator de virulência dos Hib é constituído por sua cápsula. Os anticorpos protetores são dirigidos contra o polissacáride capsular.

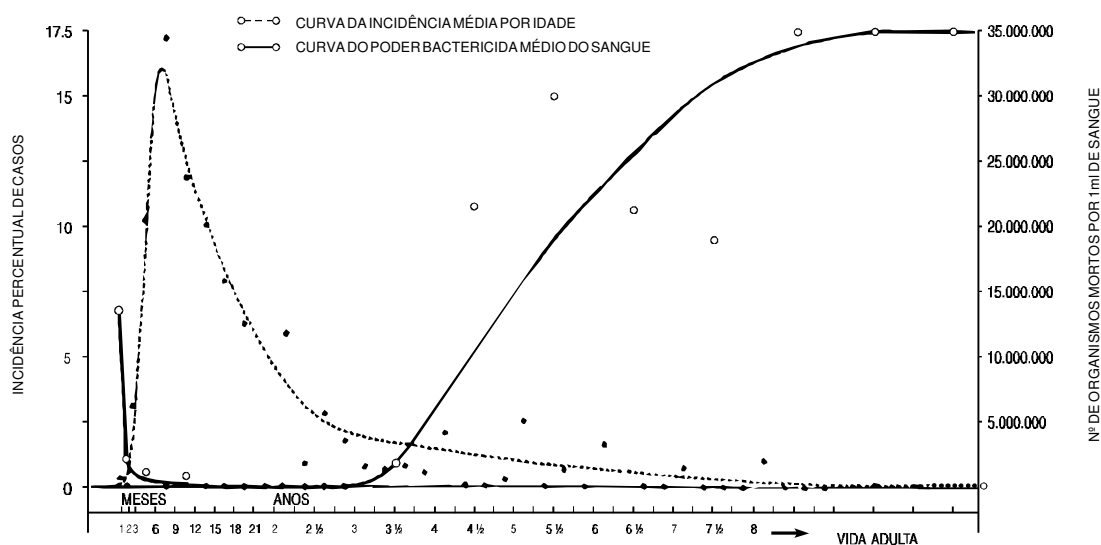
Desta forma, os esforços dos pesquisadores se dirigiram para a obtenção de vacinas contra a cápsula do Hib, utilizando polissacárides extraídos dela.

As vacinas derivadas do polissacáride PRP foram desenvolvidas nos primeiros anos da década de 70.

Em 1974 foi realizado um estudo controlado em 98.000 crianças de 3 a 71 meses de idade na Finlândia, metade das quais recebeu vacina polissacáride PRP. Estas crianças foram acompanhadas durante 4 anos. A eficácia protetora foi de 90% (IC 55-98%). A eficácia protetora no grupo de 18-23 meses de idade não pode ser avaliada estatisticamente, pois ocorreram apenas 2 casos no grupo controle nesta faixa etária. Abaixo dos 18 meses de idade a vacina não foi eficaz<sup>19</sup>. A boa eficácia global da vacina na Finlândia deve-se a peculiaridades da Hib-Inv neste país, onde a concentração de casos em baixa idade era menor do que em outros, como já referimos.

Com base na experiência finlandesa a vacina PRP foi adotada oficialmente nos Estados Unidos para uso a partir dos 18 a 24 meses de idade, embora se reconhecesse que esta conduta só poderia evitar cerca de 25 a 33% dos casos de Hib-Inv.

**Figura 2** - Relação entre a incidência por idade da meningite por *H. influenzae* e os títulos de anticorpos bactericidas no sangue.



Fonte: Fothergill LD, Wright J: Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the casual organism. J Immunol 1993, 24:273-284.



Vários estudos de avaliação desta vacina nos Estados Unidos deram resultados conflitantes<sup>15</sup>. 4 estudos de caso-controle determinaram uma eficácia protetora de 40 a 88%. Entretanto, em 3 outros estudos, não se conseguiu demonstrar eficácia protetora significativa. Esta experiência decepcionante impulsionou os estudos para o desenvolvimento de novas vacinas contra o Hib.

O PRP apresenta imunogenicidade fraca em crianças de baixa idade. A doença natural, inclusive, não confere imunidade nesta faixa etária. Isto se deve ao seu caráter de antígeno timo independente, incapaz de induzir anticorpos da classe IgG, com memória e aptos a dar respostas anamnéticas (de reforço ou "booster").<sup>20</sup> Tratava-se, assim, de obter um antígeno imunizante mais poderoso do que o próprio microrganismo infectante.

A aplicação de conhecimentos imunológicos levou à obtenção de nova geração de vacinas, muito mais eficazes. São denominadas vacinas conjugadas, pois resultam da conjugação de sacárides derivados da cápsula (haptenos) a carreadores protéicos, que conferem aos sacárides capacidade imunogênica completa (timo dependente).

Estas vacinas apresentam as seguintes características inovadoras:

1. A resposta de anticorpos é quantitativamente maior, especialmente em crianças de baixa idade.
2. A repetição de doses provoca respostas anamnéticas de reforço.
3. A resposta imunológica é predominantemente de imunoglobulinas IgG, ao contrário das vacinas polissacárides, que só provocavam a produção de imunoglobulinas IgM.

Quatro vacinas conjugadas foram desenvolvidas, cada qual com características próprias (quadro 3).<sup>21</sup>

**Quadro 3**

Vacina	Fabricante	Sacáride	Carreador Protéico	Ligação
<b>PRP-D (ProHIBIT)</b>	Pasteur-Merieux-Connaught	médio	toxóide diftérico	espaçador (6 carbonos)
<b>HbOC (HibTITER)</b>	Lederle-Praxis Biologicals	pequeno	variante atóxica da toxina diftérica	direta
<b>PRP-OMP (PedvaxHIB)</b>	Merck Sharp & Dohme	médio	vesícula de memb. externa meningococo B	espaçador (Bi-genérico)
<b>PRP-T (Act-HIB)</b>	Pasteur-Merieux-Connaught	grande	toxóide tetânico	espaçador (6 carbonos)

### Eficácia das vacinas conjugadas

1. **PRP-D** - vacina com ligação entre polissacáride capsular de comprimento médio e toxóide diftérico, por meio de uma molécula ligadora com 6 átomos de carbono.

É mais imunogênica que as vacinas polissacáridicas simples, mas muito menos do que outras vacinas conjugadas. Em crianças, aos 2, 4 e 6 meses de idade, deixa a desejar. A 1ª dose da vacina não provoca a resposta mensurável de anticorpos e a resposta é fraca após a 2ª e 3ª doses (fig. 3a). Os anticorpos caem rapidamente. É eficaz, em dose única, após os 15 meses de idade.

Um grande estudo de eficácia foi realizado na Finlândia com aproximadamente 60.000 crianças, randomizadas de modo que metade recebeu a vacina aos 3, 4, 6 e 14 meses e a outra metade permaneceu como controle, recebendo apenas as outras vacinações de rotina.<sup>20</sup>

Após 3 anos de seguimento, 4 casos de Hib-Inv ocorreram no grupo vacinado após 3 doses da vacina, enquanto que no grupo controle houve 37 casos. Após 4 doses, nenhum caso foi observado no grupo vacinado, com 27 casos no grupo controle. A proteção foi estimada em 89% (IC 70-96%), após 3 doses, e 100% (IC 82-100%), após a 4ª dose.

Apesar deste resultado favorável, esta vacina não é indicada para uso no Brasil, onde grande percentual de casos de Hib-Inv ocorre no 1º ano de vida.

2. **HbOC** - utiliza oligossacárides muito curtos, derivados do PRP, ligados diretamente, sem espaçador, a uma variante não tóxica da toxina diftérica (CRM 197). Estudos de imunogenicidade em crianças que receberam 3 doses aos 2, 4 e 6 meses de idade mostraram que há uma resposta mínima de anticorpos após a 1ª dose (fig. 3b). Entretanto, há uma resposta anamnética com a 2ª e a 3ª dose, resultando em títulos altos. Mesmo com alguma queda no nível de anticorpos durante os meses seguintes, ele permanece acima do nível considerado protetor (0,15 mcg/ml é o nível natural de proteção e 1 mcg/ml é o que confere imunidade de longa duração).<sup>22</sup>

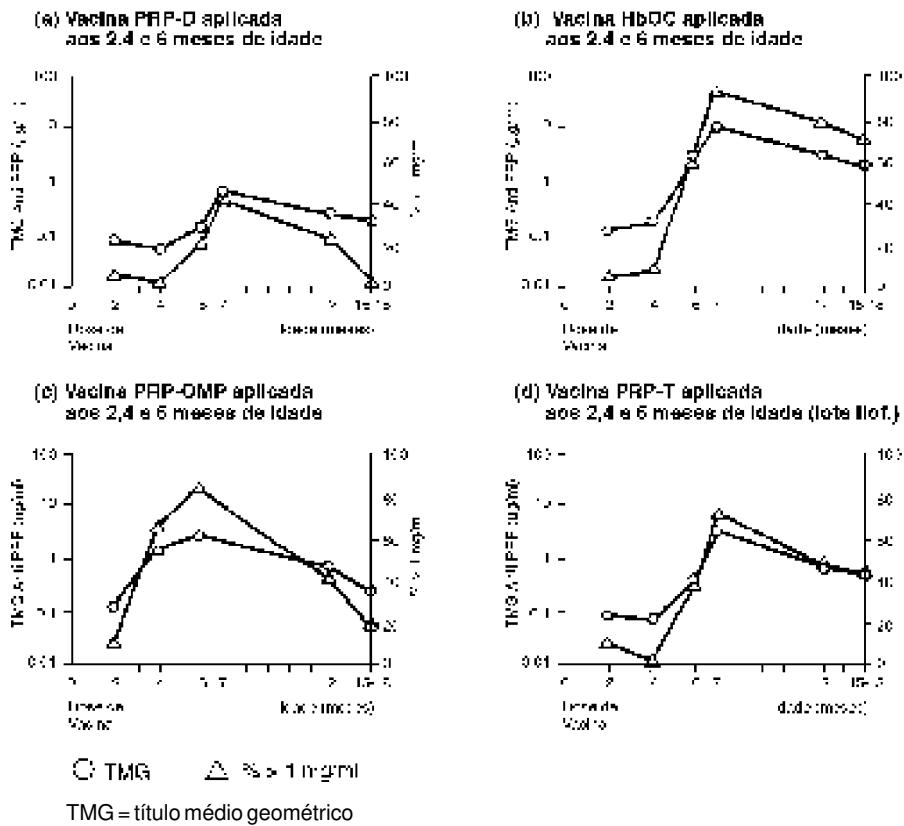
Estudo de eficácia realizado na Carolina do Norte mostrou que não houve casos de Hib-Inv entre mais de 20.000 crianças que receberam 2 ou 3 doses da vacina, em comparação com 22 no grupo controle. Uma segunda avaliação foi realizada na Finlândia (1988-91), na qual 56.000 crianças receberam HbOC aos 4,6 e 14 meses. Não houve casos de Hib-Inv após 2 doses de HbOC.

Entre fevereiro de 1988 e junho de 1990, 61.080 crianças foram vacinadas aos 2, 4 e 6 meses, com uma dose de reforço aos 15-18 meses, através do Northern California Kaiser Permanent Medical Care Program. A vacina HbOC foi considerada segura, imunogênica e eficaz. Posteriormente, mais 162.000 doses foram aplicadas em 75.000 crianças. Houve uma redução de 94% na incidência de Hib-Inv, em comparação a períodos anteriores sem a vacinação.<sup>23</sup>

No Condado de Los Angeles (pop: 9 milhões) houve uma queda dramática nas doenças causadas por Hib após a vacinação (fig. 4).

3. **PRP-OMP** - vacina com cadeia mais longa de polissacáride B, ligada a vesículas de membrana externa de meningococo B. O padrão de imunogenicidade é peculiar (fig. 3c). Há uma boa resposta após a 1ª dose (ao contrário das outras vacinas conjugadas). Entretanto, os títulos elevam-se

Figura 3 - Resposta imune em crianças pequenas.



Fonte: World Joel: *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. JAMA (Supl), 1993, 9:16-19

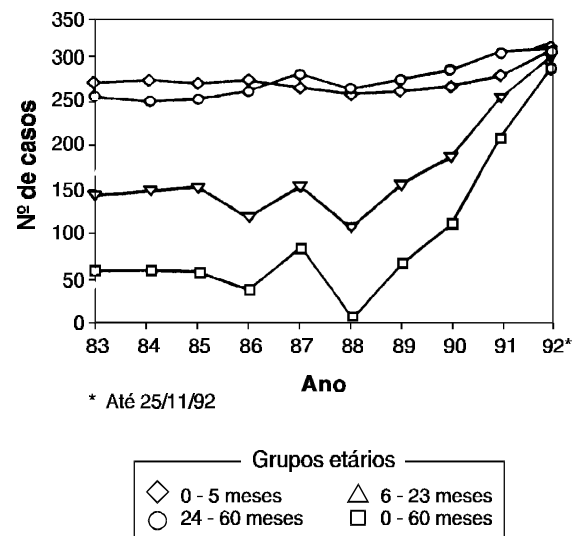
pouco com a 2ª dose, e são mais baixos do que com HbOC ou PRP-T. Uma 3ª dose não consegue elevar os títulos além do obtido com a 2ª dose. Deste modo, recomendam-se apenas 2 doses de PRP-OMP no 1º ano de vida. Uma 3ª dose, de reforço, é recomendada aos 12 meses de idade nos estados Unidos. Esta vacina tem indicação em situações especiais, quando se deseja conferir proteção muito precocemente, aos 2 meses de idade. Entretanto, a sua capacidade baixa de provocar respostas anamnésicas adequadas contraindica-a para uso generalizado no 1º ano de vida.

4. **PRP-T** - utiliza a ligação do toxóide tetânico a uma cadeia polissacáride longa. O padrão imunogênico é semelhante ao da vacina HbOC, com pequena resposta à 1ª dose (aos 2 meses), resposta também pequena à 2ª dose (aos 4 meses) e resposta muito boa após a 3ª dose (aos 6 meses) (fig 3 d). O nível de anticorpos permanece adequado até à época da 4ª dose (12 meses após a 3ª dose).

Segundo Fritzell e Plotkin<sup>24</sup>, a vacina PRP-T já foi avaliada em relação à segurança e eficácia em mais de 100.000 crianças, sem efeitos colaterais importantes. Estudos de imunogenicidade mostraram uma resposta de anticorpos em 70 a 100% das crianças após 2 doses, 98-100% após 3 doses, nos primeiros 6 meses de vida. Os anticorpos persistiram em 90% dos recipientes, nos quais houve respostas anamnésicas significativas após reforço aos 18 meses de

vida. Em comparação com as outras vacinas Hib conjugadas, PRP-T induz títulos de anticorpos iguais ou maiores após 3 doses. Embora o licenciamento de outras vacinas

Figura 4 - *Haemophilus influenzae* tipo b - nº de casos



Fonte: World Joel: *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. JAMA (Supl), 1993, 9:16-19

tenha interrompido os estudos controlados de eficácia, até o ponto em que os estudos foram mantidos, 5 casos de doença por Hib tinham ocorrido nos recipientes de placebo e nenhum nas crianças que tinham recebido mais de uma dose de PRP-T.

Deste modo, HbOC e PRP-T têm recomendações semelhantes de aplicação e podem ser igualmente indicadas para uso de rotina no 1º ano de vida.<sup>21</sup> O quadro 4, extraído do trabalho de Ward<sup>21</sup>, resume vários estudos de imunogenicidade com os diversos tipos de vacinas conjugadas.

**Quadro 4**

Estudo	Idade de imunização	Vacina	Níveis de anticorpos (mcg/ml) na idade					
			4 meses		6 meses		7 meses	
			TMG	%>1	TMG	%>1	TMG	%>1
Vanderbilt	(2,4,6)	PRP-D	0,06		0,08		0,28	29
		HbOC	0,09		0,13		3,08	75
		PRP-OMP	0,83		0,84	50	1,14	55
		PRP-T	0,05		0,30		3,64	83
U.S. multicêntrico	(2,4,6)	HbOC	0,11		0,45	23	6,31	90
		PRP-OMP	2,69	80	4,00	85	5,21	88
		PRP-T	0,19		1,25	56	6,37	97
Finlândia	(4,6)	PRP-D			0,10	4	0,63	32
		HbOC			0,09	0	4,32	78
		PRP-T			0,82	50	6,10	95
		PRP-D	0,04	2	0,06	11	0,55	45
Nativos do Alaska	(2,4,6)	HbOC	0,07	0	0,59	43	13,72	94
		PRP-OMP	1,37	57	2,71	79		
		PRP-T	0,08	3	0,51	41	4,38	75

TMG= título médio geométrico

Fonte: Wardl Joel: *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. JAMA (Supl), 1993, 9:16-19

**Reatogenicidade:** As reações às vacinas HbOC têm sido de pouca importância, porém são mais frequentes com a 3ª dose, quando 2,2% das crianças apresentaram febre e hipermia local, 1,1% edema local e menos de 1% calor local.<sup>16</sup> Com a vacina PRP-T as reações foram mais frequentes com a 1ª dose: febre (11,1%), irritabilidade (38,9%), vermelhidão local (21,3%). Nada de grave tem sido observado com as vacinas Hib.

As vacinas Hib conjugadas são recomendadas pela Saúde Pública Americana<sup>16</sup>, pela Academia Americana de Pediatria<sup>25</sup>, pelo Comitê de Doenças Infecciosas da Sociedade Brasileira de Pediatria e pelo Comitê de Doenças Infecciosas da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro para uso de rotina na infância. Estão sendo utilizadas largamente em muitos países. O quadro 5 dá o esquema para aplicação das vacinas HbOC e PRP-T.

**Quadro 5** - Esquemas para vacinação contra *H. influenzae* B com HbOC e PRP-T

HbOC			
Idade (meses)	nº de doses	intervalo (meses)	reforço (idade em meses)
2-6	3	2	15 (4ª dose)
7-11	2	2	15-18 (3ª dose)
12-14	1	-	15-18 (2ª dose, 2 a 3 meses após 1ª)
15-59	1	-	-
PRP-T			
Idade meses	nº doses	intervalo meses	reforço (meses após última dose)
2-6	3	1-2	12 (4ª dose)
6-12	2	1	12 (3ª dose)
12-59	1	-	-

**Observações:**

1. As vacinas conjugadas que contêm toxóide ou proteína diftérica ou toxóide tetânico não imunizam contra difteria ou tétano, devendo a criança ser vacinada com a DPT. Do mesmo modo, a vacina com proteína meningocócica não protege contra o meningococo.

2. As vacinas Hib conjugadas podem ser dadas simultaneamente (associadas) com a DPT (difteria, coqueluche, tétano), a tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola), ou a anti-pólio. Aplicar as vacinas em locais diferentes e com seringas também diferentes. A vacina HbOC deve ser aplicada por via IM; a vacina PRP-T pode ser aplicada por via IM ou SC.

3. Em circunstâncias especiais as vacinas Hib conjugadas podem ser aplicadas a partir de 6 semanas de idade.

4. O intervalo entre as doses de vacina HbOC pode ser reduzido para 1 mês em circunstâncias especiais, mas não há dados suficientes para recomendar esta conduta como rotina.

5. As vacinas HbOC e PRP-T são semelhantes, mas é preferível, por falta de dados, utilizar o mesmo tipo de vacina para as doses aplicadas no 1º ano de vida. O reforço aos 15 meses pode ser feito com qualquer vacina conjugada. Quando, no 1º ano de vida, a criança foi vacinada com vacina de tipo desconhecido, completar o esquema com HbOC ou PRP-T, sem reiniciá-lo, mas esta prática não pode ser recomendada como rotina, por enquanto.

6. Crianças com menos de 24 meses de idade que tiveram doença invasiva por Hib devem receber a vacina Hib, pois a doença natural não confere imunidade nesta faixa etária.

7. Quando estiver indicada a quimioprofilaxia nos contatos domiciliares ou em creches, as crianças vacinadas também devem fazê-la. Entretanto, se todas as crianças do domicílio ou da creche estiverem completamente imunizadas, não há necessidade de quimioprofilaxia.

8. Não há ainda dados suficientes para orientar o uso da vacina Hib conjugada em crianças maiores de 5 anos e adultos com doenças crônicas associadas a maior risco de doença pelo Hib. Estudos sugerem, entretanto, boa imunogenicidade em pacientes com anemia falciforme, leucemia, esplenectomia, ou com infecção or HIV. A Academia Americana de Pediatria recomenda, para crianças de 5 anos ou mais, com estas condições, dose única de vacina Hib conjugada. Crianças com doença de Hodgkin devem ser vacinadas 10-14 dias ou mais antes de iniciar a quimioterapia, ou caso isto não seja possível, 3 meses ou mais após terminá-la.

9. Crianças desnutridas: não se tem ainda informações suficientes. Como a imunidade ao Hib é mediada por anticorpos e os desnutridos conseguem produzi-los, provavelmente a vacina Hib conjugada será eficaz nos mesmos, a exemplo do que acontece com as vacinas tríplice DPT, de sarampo, poliomielite, etc.

10. Em crianças prematuras, iniciar a vacina na idade cronológica de 2 meses, qualquer que seja o seu peso.

Vacinas Hib combinadas: Vacinas combinadas são aquelas que contém diversas vacinas num mesmo frasco (por exemplo, tríplice DPT, tríplice viral). Vacinas associadas são aquelas aplicadas simultaneamente em locais diferentes e com seringas diferentes. Com o número crescente de vacinas a serem aplicadas, a melhor solução é o desenvolvimento de vacinas combinadas. Nos Estados Unidos foi licenciada a vacina combinada HbOC/DPT, que foi avaliada em 10.000 crianças. Comparações foram feitas entre crianças de 2,4 e 6 meses que receberam injeções separadas de HbOC e DPT em cada coxa, e crianças que receberam o produto combinado HbOC/DPT em uma única injeção de cada vez. Reações locais e sistêmicas não mostraram diferença entre os 2 grupos. Os resultados de imunogenicidade foram adequados.<sup>26</sup>

Waternberg e cols<sup>27</sup> estudaram a segurança e imunogenicidade de vacina PRP-T aos 2, 4 e 6 meses de idade, misturadas na mesma seringa com a vacina DPT. As reações locais e sistêmicas foram iguais às esperadas para a vacina DPT. A resposta imunogênica para todos os antígenos foi adequada. Entretanto, Clemens e cols<sup>28</sup> observaram que a aplicação de PRP-T junto com a DPT, seja simultaneamente, em locais e seringas diferentes, seja misturadas na mesma seringa, interferia com a resposta ao componente pertussis.

### A possível erradicação

As vacinas conjugadas são capazes de reduzir ou eliminar a colonização por Hib das vias aéreas superiores, diminuindo acentuadamente ou suprimindo os portadores sãos. Este fato permite que o benefício da vacinação seja maior do que o esperado em função do número de vacinados, pela diminuição da exposição dos não vacinados aos portadores sãos. Isto foi verificado nos Estados Unidos<sup>29</sup> e Finlândia<sup>30</sup> e pode ser particularmente benéfico no caso de instituições como creches, onde o risco de colonização e doença é maior. Abre-se, assim, portanto, a perspectiva de erradicação das doenças por Hib, através da vacinação em larga escala.<sup>21,19</sup>

### Referências bibliográficas

- Ocampo PDS. Management of acute respiratory infections in primary health care. *International Child Health* 1992; 3:52-62.
- Pio A, Leowski J, Ten Dam HG. La magnitud del problema de las infecciones respiratorias agudas in OPS/OMS. Documentos basicos, control de infecciones respiratorias agudas, diciembre 1987, p 1-45 (mimeo).
- Unicef. Situação Mundial da Infância, 1993, p 4.
- OPS/OMS. Vigilancia de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* a los agentes antimicrobianos. Doc. WHO/ARI/RES/91.5
- ARI News, nº 21, nov 1991:6.
- Stapert D, Hamel JC, Moerman JK et al. A comparison of antibiotic effectiveness in vitro and in vivo versus penicillin sensitive and resistant *Streptococcus pneumoniae*. ICAAC Abstracts, 1993:331.
- Ribeiro TM, Guglielmi AAG. Pneumonias agudas. In: Sociedade Brasileira de Pediatria, Comitê de doenças do aparelho respiratório. Manual de Pneumologia Pediátrica. Rio de Janeiro: CIDADE. 1990:62-76.
- Farhat CK. Meningites bacterianas purulentas. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR et al. Infecções e Parasitoses em Pediatria. São Paulo: HARBRA, 1988:113-132.
- Hamamoto LA, Sato HK, Sakane PT et al. Padrão de sensibilidade antimicrobiana dos *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* causadores de meningites em crianças. Anais do XXVII Congresso Brasileiro de Pediatria, 1991:121.
- Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde.
- CENEPI/FNS/MS. Doenças Imunopreveníveis, informe quinzenal. Ano VII, nº 5, março de 1993.
- Rodrigues RS, Baran M, Santos AM et al. Meningite por *Haemophilus influenzae* b. Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais no município do Rio de Janeiro. *Clínica Pediátrica* 1993; 17:56-65.
- Mc Intyre P. Worldwide epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *JAMA* (suppl) 1993; 9:5-10
- Cochi SL, Fleming DW, Hightower AW et al. Primary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: a population-based assessment of risk factors. *Journal of Pediatrics* 1986; 108: 887-896.
- Lieberman JM, Greenberg DP, Ward JI. Prevention of bacterial meningitis. *Infectious Disease Clinics of North America* 1990; 4: 703-729.
- CDC. *Haemophilus* b conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children two months of age and older. *MMWR* 1991; 40:1-7.
- Momensohn TM, Carvalho LHFR, Yotaka F. Meningitis bacteriana en niños: relación entre aspectos clinico y audiológicos. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatria*. 1993; 7: 101-104.
- Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. *J Immunol* 1993; 24: 273-284.
- Cochi SL, Broome CV. Vaccine prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease: past, present and future. *Pediatric Infectious Disease of North America* 1986; 5: 12-19.
- Shapiro ED. New vaccines against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatric Clinics of North America* 1990; 37: 567-583.
- Ward J. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *JAMA* 1993; 9: 16-19 (Suppl).



22. Kayhty H, Peltola H, Karanko V et al. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis 1983; 147:1100.
23. Black SB, Shinefiels HR. Immunization with oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine on a large health maintenance organization population: extended follow-up and impact on *Haemophilus influenzae* disease epidemiology. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 610-613.
24. Fritzell B, Plotkins S. Efficacy and safety of a *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine. J pediatr 1992; 121: 355-362.
25. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Disease. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: recommendations for immunization of infants and children 2 months of age and older: update. Pediatrics 1991; 88: 169-172.
26. Shinefield H. Conjugate vaccines and their combination: present success and future possibilities. JAMA, 1993; 9: 20-23 (Suppl).
27. Watenberg N, Dagan R, Arbelli Y et al. Safety and immunogenicity of *Haemophilus* type b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 758-61.
28. Clemens JD et al. Impact of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine on responses to concurrently administered diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. JAMA 1992; 267: 673-678.
29. CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children-United States, 1987-1993. MMWR 1994; 43:144-147.
30. Takala AK, Eskola J, Leinonen M et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. J Infect Dis 1991; 164:982-6.

Endereço para correspondência:

Dr. Reinaldo M. Martins  
Av. Érico Veríssimo, 430 - 102 - Barra  
CEP 22621-180, Rio de Janeiro, RJ.