

Terça-feira, 26 de setembro de 2006.
 Profa Liliane.

Haemophilus.

Caso 1

Uma criança de 1 ano de idade mostrou-se enferma, com febre, dor de cabeça e fotofobia, por cerca de dois dias. Foi então, internada em um hospital, onde foram colhidas amostras de sangue e **fluido cérebro-espinhal** para cultura e esclarecimento diagnóstico. A criança não apresentava exantema (fato importante porque Neisseria e vírus podem causar exantema – nem sempre - e também meningite). Os exames microbiológicos mostraram tratar-se de pequenos bacilos gram-negativos no exame direto e no cultivo, exigentes dos fatores X e V (este fato sugere inclusive a espécie do Haemophilus responsável pela enfermidade) para crescerem em meios de cultura.

Caso 2

Uma menina de 2 anos de idade não conseguia dormir bem, apresentou-se nervosa, com febre baixa e um ligeiro inchaço na bochecha direita. A mãe julgou que ela havia se machucado. À noite, ela parecia ter melhorado um pouco, porém ainda estava irritável e a bochecha direita estava mais inchada, com uma leve tonalidade violácea. A febre estava um pouco mais alta.

Haemophilus

- Receberam esse nome por terem afinidade com o sangue;
- São bacilos gram-negativos pleomórficos;
- São anaeróbios facultativos: 5-7% CO₂, 33-37 graus Celsius;
- Família: Pasteurellaceae.
- Espécies:

✓ **H. influenzae (Pfeiffer, 1892):** microrganismo patogênico. Antigamente acreditava-se que o H. influenzae era o causador da gripe porque muitos dos pacientes que morriam ou que desenvolviam pneumonia apresentavam também essa bactéria. Posteriormente descobriram que o causador da gripe é um vírus.

As bactérias dessa espécie podem ser encapsuladas (responsáveis por doenças invasivas, embora as não capsuladas também possam gerar doenças invasivas). A cápsula protege contra o sistema de defesa.

As cepas encapsuladas são ditas tipáveis: os antígenos capsulares do Haemophilus são utilizados para tipar a espécie de a a f (antígeno capsular → tipos a-f). O principal sorotipo é o b: o Hib é a principal fonte de meningite e de morte por meningite e expressa o antígeno capsular PRP (poli-ribosil-ribitol-fosfato). Salienta-se que o principal fator de virulência é a cápsula.

As cepas não tipáveis não possuem cápsula e habitam naturalmente a microbiota humana. Podem causar doenças: são uma das principais causas de otite, sinusite e também podem causar pneumonia.

Além da classificação em tipos de acordo com o antígeno da cápsula podemos dividir o H. influenzae em biotipos (de I a VIII) - de acordo com o comportamento em testes bioquímicos - e ainda em biogrupos que é definido de acordo com uma proteína: a OMP – proteína de membrana externa da bactéria. Dentro biogrupo Aegypticus ou do biótipo III existe uma cepa responsável pela Febre Purpúrica brasileira.

Reservatório: homem → 3-5 anos.

Não encapsuladas: 25-80%.

Encapsuladas: 5-10%.

Hib: 1-5%.

Patogênese:

- Fímbria Hif: colonização da mucosa.
- Cápsula poli-ribitol-fosfato: principal fator de virulência da bactéria. É importante para escapar da resposta inata do hospedeiro.
- LOS: lipooligossacarídeo: colonização da mucosa.
- OMP: proteínas de membrana externa da parede celular → colonização na superfície das células.
- IgA protease: enzima importante no escape do sistema imune.
- Receptor para Fe⁺⁺⁺ e sideróforo: bactérias aeróbias ou anaeróbias facultativas precisam do ferro para síntese de citocromo. Entretanto, no hospedeiro o ferro está em uma quantidade muito pequena. Se não houver ferro para a bactéria crescer ela não cresce. A bactéria depende de fatores do sangue para crescer (Fator

X=hemina e Fator V=NAD). A bactéria produz também sideróforos (quelante de ferro) que se liga à proteína ligadora de transferina ou à proteína ligadora de lactoferrina que capta o ferro e trás para superfície da bactéria para ser internalizado.

Doenças causadas por Haemophilus

- Doenças: meningite, celulite, epiglote, faringite aguda e laringotraqueobronquite e pneumonia → espécie Hib.
- Pneumonia, otite média, sinusite, bronquite: Hi (não capsulado).
- Febre Purpúrica Brasileira → H. aegypticus (cepa BPF).
- Conjuntivite → H. aegypticus
- Endocardite → H. aphrophilus, H. paraaphrophilus, Hi, H. parainfluenzae
- Cancroide → H. ducreyi

Incidência da meningite por Hib

A incidência da meningite vai ser mais alta quando o número de anticorpos for menor. Ou seja, em crianças a partir de 6 meses quando não há mais anticorpos maternos para Haemophilus influenza do tipo B. Acomete, então, principalmente crianças entre 6 meses e 3 anos de idade quando a taxa de anticorpos é a mais baixa. É rara infecção em indivíduos mais velhos.

As celulites são mais comuns no rosto do paciente. Na área pré-orbitária ou na bochecha.

Prevenção

Deve ocorrer por meio da indução da produção de anticorpos contra a cepa mais virulenta que é a Hib. O problema da vacina é que a cápsula é um polissacarídeo e esta substância em crianças até 2 anos de idade é um antígeno T independente, ou seja, a vacina produzia altos títulos de IgM e depois estes diminuíam porque não havia memória imunológica. Para evitar isso, conjugaram o polissacarídeo dos Haemophilus com um carreador protéico.

Conjugação do polissacarídeo com uma proteína:

PRP-D → com toxina diftérica.

PRP-T → com toxina tetânica.

PRP-OMP (PedVax)

HbOC

A vacina é dada em 3 doses por via subcutânea ou intramuscular.

Quimioprofilaxia: rifampicina.

Tratamento

Com cefalosporina de terceira geração, ampicilina, sulfametoxazol+trimetoprim/tetraciclina.

Perfil de infecção pelo Hi após vacinação (que no Brasil ocorreu no final da década de 90)

Dados da FUNASA:

Ano 1999: 1368 casos.

Ano 2001: 234 casos.

Redução de 83%.

Diagnóstico

1. Exame direto
 - Microscopia;
 - Detecção de antígenos

2. Cultura:

- Ágar chocolate/ Ágar Levinthal (aquece o sangue para coagular e filtra). O ágar sangue não libera os fatores que a bactéria precisa: o sangue fresco possui a NADase que inativa o NAD. O sangue aquecido não possui NADase e libera o ferro da hemácia. O ágar chocolate oferece NAD e o Ferro da hemácia.

Algumas espécies precisam dos dois fatores outras somente de um.

O Hi cresce quando colocado numa cultura em que um lado possui Fator V e o outro lado possui Fator X cresce no meio porque necessita dos 2 fatores.

As bactérias que não precisam que o meio forneça os fatores porque elas conseguem sintetizá-los recebem o prefixo para em seu nome. Ex. *H. parainfluenzae*.

Satelitismo: uma bactéria cresce satélite à outra. Por exemplo, o *Staphylococcus* é hemolítico o que favorece o crescimento do Hi.

Espécies:

H. parainfluenzae

H. ducreyi → DST

Os abaixo são oportunistas: naturalmente colonizam as mucosas humanas e ocasionalmente podem causar infecções por disseminação.

H. aphrophilus

H. paraphrophilus

H. haemolyticus

H. segnis