



Infecto Rio 2012 e o Projeto Memória SIERJ

Iniciamos o ano com dois grandes projetos: mergulharmos no 3º Congresso de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro, o Infecto Rio 2012, e a importante missão de resgatar a história da Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro.

O Infecto Rio 2012 será no Hotel Windsor Atlântica em Copacabana, de 8 a 10 de agosto. Teremos ótimos cursos pré-congressos, temas para atualização, mesas-redondas com temas controversos e amplo espaço para debates. Conferencistas renomados trarão assuntos e abordagens que enriquecerão nosso evento. As inscrições para trabalhos científicos estão abertas, e ficam atentos para o encerramento do prazo de inscrição, acompanhando pelo site.

Uma grande missão que teremos é contar em livro a história da nossa Sociedade no Rio de Janeiro. Fundada em 1981, completou 30 anos de existência. Não dispomos de um registro formal que retrate a história da SIERJ da sua criação aos dias atuais. Criamos então o "Projeto Memória SIERJ - 30 anos" buscando informações através de diversos tipos de documentos, textos, imagens e entrevistas, para condensar em livro a história de uma Sociedade. O que somos hoje devemos em grande parte ao que herdamos. Graças a médicos de grande valor que acreditaram no reconhecimento da Infectologia como especialidade, lutaram pela criação e consolidação dos Serviços de Infectologia, se debruçaram no estudo, na pesquisa e na

educação médica da Infectologia, chegamos aos dias atuais com um grau de reconhecimento e de destaque junto aos médicos das diversas especialidades, junto aos governos, demais instituições e público leigo. Este importante documento será lançado durante o Infecto Rio 2012.

Nesta edição do Boletim Informativo da SIERJ, temos a publicação de dois artigos: "Rickettsioses: Breves Considerações", de autoria da Dra. Elba Lemos, médica infectologista e pesquisadora responsável pelo laboratório de Rickettsioses da FIOCRUZ; e "Doença Pneumocócica e Vacinas Pneumocócicas", de autoria da Dra. Tânia Petráglia, responsável técnica pelo CRIE (Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais – Hospital Municipal Rocha Maia).

As Rickettsioses têm grande importância por serem doenças de diagnóstico difícil e em geral tardio, tendo como consequência alta taxa de letalidade. Acreditamos também que seja subdiagnosticada, trazendo assim uma prevalência aparentemente menor que a real. A Dra. Elba destaca pontos importantes a serem lembrados.

A doença pneumocócica tem enorme impacto na saúde da população, figurando como uma das principais causas de óbito dentre as doenças imunopreveníveis em crianças abaixo de 5 anos, e uma das principais causas de internação e óbito após os 60 anos de idade. A Dra. Tânia pontua os aspectos mais relevantes.



Ano 12 – nº 38 / 2012

**BOLETIM
INFORMATIVO**

Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro - Filial à Sociedade Brasileira de Infectologia



**"Em 2 anos,
milhares de vidas
salvas"**

**OPERAÇÃO
LEI SECA
COLABORE**



III Congresso de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro

08 a 10 de agosto de 2012
Hotel Windsor Atlântica

PROGRAMAÇÃO CIENTÍFICA PRELIMINAR

CURSOS PRÉ-CONGRESSO

- HIV/AIDS
- Antimicrobianos
- Imunização

CONFERÊNCIAS

- Grandes Endemias – Controle e as Intervenções Públicas
- AIDS – Caminhos para o Futuro
- Hepatites Virais – Avanços no Diagnóstico e Tratamento
- Tuberculose – Inovações no Diagnóstico e Perspectivas Terapêuticas
- Resistência Bacteriana no Brasil

MESAS-REDONDAS

- Infecções associadas ao uso de Imunomoduladores
- Infecções associadas ao uso de Imunossuppressores
- Tratamento de Infecções Comunitárias e Emergência de Resistência
- Zoonoses no Rio de Janeiro
- Controvérsias em Antibioticoterapia

- Novos Pontos de Corte para Carbapenêmicos
- Polimixina B para Tratamento de Infecções por Germes Multirresistentes
- Avanços em Vacinação
- Medicina do Viajante
- AIDS e Câncer
- Prevenção da Infecção pelo HIV
- Reprodução Assistida
- Avanços na Prevenção da Transmissão Vertical do HIV
- Resistência na Terapia Antirretroviral
- Controvérsias em Microbiologia Clínica
- Avanços em Microbiologia Clínica
- Novas Tecnologias
- Desafios em Infecções Bacterianas
- DST – Qual a Dimensão do Problema?
- Hepatite Crônica B – Avanços no Tratamento
- Hepatite Crônica C – Avanços no Tratamento
- Manejo - Co-Morbidades e Complicações da TARV
- Dengue – Controvérsias e Controle

Inscrições de trabalhos científicos: até o dia 31 de maio de 2012.

Informações: www.jzkenes.com/congressos/infectologia

EXPEDIENTE

Boletim Informativo da SIERJ

Jornalista responsável: Juliana Temporal (MTb 19.227)

Projeto gráfico: Julio Leiria, Daniel Meireles

Editoreção eletrônica: Selles & Henning Comunicação Integrada

Tiragem: 2.000 exemplares

Periodicidade: trimestral

Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro - SIERJ

Av. Mem de Sá, 197, Centro - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 20.230-150

Tel. (21) 2507-3353 - Fax: (21) 2509-0333

E-mail: sierj@sierj.org.br – Site: www.sierj.org.br

Os artigos publicados neste boletim são de inteira responsabilidade de seus autores, não expressando, necessariamente, a opinião da SIERJ.

Presidente:

Mauro Sergio Treistman

Vice Presidente:

Alberto Chebabo

Secretária-Geral:

Lia Adler Cherman

Primeira-Secretária:

Karla Ronchini

Primeira-Tesoureira:

Valéria Ribeiro Gomes

Segundo-Tesoureiro:

Alberto S. Lemos

Coordenadora de Informática Médica:

Maria Christina Baltar Machay

REGIONAIS DA SIERJ

Coordenador geral:

J. Samuel Kierszenbaum

Metropolitana I:

Jorge Eurico Ribeiro

Abrangência: Angra dos Reis - Belford Roxo - Duque de Caxias - Itaguaí

Japeri - Magé - Mangaratiba

Mesquita - Nilópolis - Nova Iguaçu

Queimados - Rio de Janeiro

São João de Meriti - Seropédica

Metropolitana II:

Ralph Antonio X. Ferreira

Abrangência: Itaboraí - Maricá - Niterói

Rio Bonito - São Gonçalo - Silva Jardim - Tanguá

Serrana:

Délia Celser Engel

Abrangência: Bom Jardim - Cantagalo Carmo - Cachoeiras de Macacú

Cordeiro - Duas Barras - Guapimirim

Macuco - Nova Friburgo - Petrópolis - Teresópolis - Trajano de Moraes

São José do Vale do Rio Preto - São Sebastião do Alto - Santa Maria

Madalena - Sumidouro

Centro-Sul Fluminense:

Lucio Caparelli

Abrangência: Areal - Comendador Levy Gasparian - Engenheiro Paulo de Frontin - Mendes - Miguel Pereira

Paracambi - Paraíba do Sul - Pati de Alfereis - Sapucaia - Três Rios - Vassouras

Noroeste Fluminense:

Aloísio Tinoco de Siqueira Filho

Abrangência: Aperibe - Bom Jesus de Itabapoana - Cambuci - Cardoso

Moreira - Italva - Itaocara - Itaperuna

Lage do Muriaé - Miracema - Natividade

Porciúncula - Santo Antonio de Pádua

São José de Ubá - Varre-Sai.

Norte Fluminense:

Nélio Artilles Freitas

Abrangência: Campos dos Goytacazes

Conceição de Macabú - Macaé - Quissamã - São Fidélis - São Francisco de Itabapoana - São João da Barra

Baixada Litorânea:

Apparecida Castorina Monteiro dos Santos

Abrangência: Araruama - Armação dos Búzios - Arraial do Cabo - Cabo Frio - Casemiro de Abreu - Iguaba Grande - Rio das Ostras - Saquarema

São Pedro da Aldeia

Médio Paraíba:

Bernardo Calvano

Abrangência: Barra Mansa - Barra do Pirai - Itatiaia - Paraty - Pinheiral - Pirai

Porto Real - Quatis - Resende - Rio Claro - Rio das Flores - Valença - Volta Redonda

Rickettsioses: breves considerações

Rickettsioses são doenças infecciosas causadas por proteobactérias dispersas em diferentes regiões do mundo transmitidas por artrópodes como ácaros, carrapatos, piolhos e pulgas. Originalmente classificadas na Ordem Rickettsiales, família Rickettsiaceae, tribo Rickettsia, as espécies, que eram distribuídas entre os gêneros *Coxiella*, *Rickettsia* e *Rochalimae*, foram reorganizadas, a partir da classificação taxonômica molecular, determinando uma nova classificação. Os gêneros *Rickettsia* e *Ehrlichia* se mantiveram no subgrupo alfa 1 das proteobactérias, a espécie *Coxiella burnetii* foi reclassificada no subgrupo gama, na ordem Legionellales, enquanto as espécies do gênero *Rochalimae*, renomeadas como gênero *Bartonella*, foram alocadas no subgrupo alfa 2 de Proteobacteria.

No Brasil, a febre maculosa causada por *Rickettsia rickettsii* é a rickettsiose mais prevalente e reconhecida, embora casos de uma nova rickettsiose do grupo da febre maculosa causada por uma nova rickettsia, relacionada à *Rickettsia parkerii* *R. africae* e *R. sibirica*, tenham sido confirmados nos estados da Bahia e São Paulo. Ainda no campo da rickettsiologia, existem relatos também de casos confirmados e suspeitos de Febre Q, bartoneloses, tifo recrudescente, tifo endêmico, ehrlichiose, tifo transmitido pela pulga do gato e rickettsiose variceliforme^{1,2,4,6-9,11-15}.

A manutenção dessas proteobactérias depende da transmissão cíclica entre os artrópodes vetores e os seus animais hospedeiros que podem diferir acentuadamente de uma área geográfica para outra. Nas rickettsioses do grupo da febre maculosa transmitidas por carrapatos, diferentemente dos animais vertebrados, que raramente apresentam rickettsemia, os carrapatos, uma vez infectados, permanecem pelo resto da vida, constituindo, assim, reservatórios de rickettsias, principalmente pela sua capacidade de transmitir a infecção por via transovariana. No entanto, deve ser considerado que, embora a rickettsia possa ser perpetuada verticalmente pela transmissão transovariana, o efeito patogênico de algumas espécies, como *R. rickettsii* por exemplo, pode determinar baixas taxas de infecção relativa nos carrapatos reservatórios. Assim, neste contexto, a participação de animais vertebrados amplificadores, como os equinos e as capivaras, podem ser essenciais para a manutenção da rickettsia na natureza^{3,10}.

A infecção é adquirida pela picada de carrapatos e a transmissão ocorre somente se o artrópode permanecer aderido ao hospedeiro por no mínimo 4-6 horas. Na febre maculosa brasileira causada por *R. rickettsii*, a espécie *Amblyomma cajennense*, conhecida também como carrapato estrela, carrapato do cavalo e carrapato redoleiro, é o mais importante vetor, embora outras espécies do gênero *Amblyomma*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Boophilus microplus* possam estar infectadas com rickettsias. A maioria das infecções tem sido notificada nos estados da região sudeste e no Estado de Santa Catarina (Ministério da Saúde 2010). A infecção é sazonal, com a ocorrência de maior número de casos de febre maculosa durante o período de junho a outubro, correspondendo ao aumento da atividade dos carrapatos e do concomitante maior contato do homem com estes artrópodes.

As manifestações clínicas apresentam amplo espectro e, por não serem específicas, podem ser observadas em diversas doenças, em especial, na dengue e na leptospirose, cujo diagnóstico diferencial com a febre maculosa brasileira é um constante desafio para o clínico. Após um período de incubação de dois a 14 dias, com uma média de sete dias, o paciente apresenta um quadro súbito, inespecífico, de febre, mal-estar generalizado, cefaleia, hiperemia conjuntival e mialgias. Manifestações como náusea, vômito, dor abdominal, diarreia; alteração renal e hepática; comprometimento pulmonar com tosse, edema pulmonar e alterações radiológicas caracterizadas por infiltrado alveolar, pneumonia intersticial e derrame pleural; manifestações neurológicas como déficit neurológico, meningite/encefalite e vasculite retiniana, gangrena de extremidades, entre outras manifestações podem ocorrer. O exantema, o sinal mais importante da febre maculosa, aparece geralmente no terceiro-quinto dia de doença, podendo estar ausente em 15 a 20% dos pacientes, fato que dificulta e retarda o diagnóstico e pode aumentar o maior número de óbitos. Inicialmente macular, pode evoluir em 2-5 dias para um padrão maculopapular-petequial, geralmente atingindo, no início da doença, as extremidades. Lesões equimóticas ou purpúricas, que podem culminar com necrose/gangrena, em decorrência da extensa lesão da microcirculação, podem ser observadas requerendo, às vezes, amputação de dedos ou membros.

Embora o cancro de inoculação, uma lesão no local da picada do carrapato, raramente seja observado na febre maculosa causada por *R. rickettsii*, tem sido identificado nos casos recentemente descritos na Bahia e São Paulo.

Nos últimos 10 anos, casos mais brandos de febre maculosa associados com uma maior frequência de adenomegalia e ausência de óbito têm sido identificados em Santa Catarina e também nos estados do Paraná e Rio Grande do Sul.

Na febre maculosa clássica, o retardo no diagnóstico e na antibióticoterapia específica pode determinar a morte dentro de 8-15 dias após o início dos sintomas. Na forma fulminante, de difícil diagnóstico, o paciente evolui para o óbito dentro de cinco dias e sem as alterações histológicas sugestivas da doença, o infiltrado linfomonocitário.

As complicações da febre maculosa incluem pneumonite, miocardite, insuficiência renal, gangrena de dedos e escroto, encefalite, trombocitopenia e coagulação intravascular, as duas últimas restritas às formas graves da doença.

Os exames laboratoriais específicos são essenciais para a confirmação diagnóstica, mas o tratamento empírico com antibióticoterapia específica deve ser iniciado o mais precoce possível, antes mesmo de qualquer resultado de teste laboratorial, em especial, do teste sorológico, em decorrência dos níveis indetectáveis de anticorpos na fase precoce da doença. O teste de imunofluorescência indireta em amostras de soro pareadas para verificar soroconversão (título de corte 1:64) e análise molecular para a caracterização genômica do agente.

O tratamento precoce com antimicrobianos adequados reduz sensivelmente a letalidade, que na ausência de tratamento pode alcançar taxas de 40 a 90%. Cloranfenicol e tetraciclina são drogas efetivas para as rickettsioses. Geralmente as doses são: cloranfenicol (50 a 75 mg/kg de peso); tetraciclina (25 a 50 mg/kg de peso) e doxicilina

(200 mg/24 horas). A internação hospitalar não é necessária em todos os casos e o tratamento deve ser mantido por no mínimo 7-10 dias ou até a ausência de febre por mais de 24 horas. Os antibióticos devem ser administrados por via venosa nos pacientes com náusea, vômitos e, na vigência de doença sistêmica grave, deve ser indicado o cloranfenicol, embora estudos comprovem a superioridade terapêutica das tetraciclina. É fundamental que o médico assistente atente para a importância da concentração adequada de antimicrobiano no sistema nervoso central e da impossibilidade de absorção intestinal do fármaco ativo em pacientes com febre maculosa grave.

Em relação às outras rickettsias, considerando o conceito mais amplo previamente definido, breves considerações são abordadas a seguir.

- *Rickettsia akari*: espécie que causa a rickettsiose variceliforme, uma doença autolimitada, transmitida por ácaros de ratos domésticos, reconhecida em áreas urbanas da costa oriental dos Estados Unidos e na Rússia, ainda que se postule que seja de ocorrência mundial.

- *Rickettsia felis*: espécie que causa o tifo transmitido pelas fezes da pulga do gato, *Ctenocephalides felis felis*, associada com doença humana, semelhante ao tifo murino no mundo, inclusive no Brasil, mesmo que seu espectro clínico ainda não tenha sido definido

- *Orientia tsutsugamushi*: responsável pelo tifo do cerrado na Índia, no sudeste da Ásia e Austrália. Transmitida pela picada de ácaros, a variação da virulência de diferentes cepas tem sido identificada e a taxa de letalidade pode chegar a mais de 50%.

- *Rickettsia typhi*: causa o tifo endêmico ou murínico, uma rickettsiose dispersa mundialmente transmitida pela pulga de ratos. Os relatos de casos em série em abrigos e celeiros, onde pacientes tiveram contato com ratos, revelam que esses roedores são os reservatórios.

Índice ideal de colesterol LDL menor que 130.
Índice ideal de satisfação dos médicos:
o maior entre todos os planos.

Unimed-Rio. O maior índice de satisfação dos médicos cooperados.

Fonte: Pesquisa DataFolha. Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Unimed
Rio

O melhor plano de saúde é viver.
O segundo melhor é Unimed.

Ligue 0800 025 5522

- *Rickettsia prowazekii*: responsável pelo tifo epidêmico, o tifo clássico, uma rickettsiose transmitida ao homem pelo piolho de corpo, e pela propagação pessoa a pessoa. No tifo epidêmico, o reservatório para a doença é o próprio homem, pois os piolhos infectam-se a partir de pacientes com o tifo recrudescente (doença Brill-Zinsser). Casos esporádicos de tifo clássico associado a esquilos voadores têm sido relatados em áreas rurais e no subúrbio dos Estados Unidos, ainda que o modo de transmissão para seres humanos ainda seja desconhecido.

- *Ehrlichia*: as ehrlichioses humanas até a década de 1980 eram causadas por *Neorickettsia sennetsu* (antiga *Ehrlichia sennetsu*), restritamente no oriente, no entanto com a identificação de novas espécies como *E. chaffeensis*, *E. ewingii* e *Anaplasma phagocytophilum*, estas zoonoses, transmitidas por carrapatos, estão descritas em diversas áreas do mundo. Recentemente, no Rio de Janeiro, foi comprovada pela primeira vez, através de diagnóstico molecular, a presença de ehrlichiose humana em nosso território (comunicação pessoal).

- *Bartonella*: com a identificação recente de outras espécies além da *B. bacilliformis*, estudos confirmam a ampla dispersão destes agentes que são mantidos em diversos mamíferos reservatórios, em especial em felinos como o gato doméstico, que servem de fonte de infecção para artrópodes vetores como, por exemplo, a pulga do gato, *Ctenocephalides felis*.

- *Coxiella burnetii*: o agente da febre Q é transmitido para o homem, primariamente pela inalação de aerossóis contaminados, sem a participação direta dos artrópodes, que são fundamentais na manutenção da bactéria num ciclo complexo, envolvendo diferentes espécies de vertebrados. Considerada extremamente infecciosa para seres humanos, na maioria das vezes, determina infecção assintomática em diferentes espécies de animais que eliminam a bactéria em seus fluidos, leite, fezes, urina, além dos aerossóis liberados de material de animais infectados, como tecidos placentários. O solo, assim como a lã, couro, poeira de matadouros e vestimentas de veterinários e fazendeiros podem ser fontes contínuas dessa infecção, fato que justifica a inclusão da febre Q como doença ocupacional. Recentemente, no Estado do Rio de Janeiro, um estudo em indivíduos HIV positivos mostrou uma seroprevalência de 3,2% e um caso de febre de origem obscura em um paciente masculino com história epidemiológica compatível, foi confirmado através de técnicas moleculares, como febre Q^{6,8}.

Referências bibliográficas:

1. Dias E; Martins AV. Spotted fever in Brazil. A summary. Am J Trop Med (19):103-108, 1939.
2. Falcão, EC. Henrique de Rocha Lima e a descoberta da *Rickettsia prowazekii*. Rev. Int. Med. Trop. S. Paulo (8): 55-59, 1966.
3. Helmick, CG.; Bernard, KW.; D'angelo, LJ. Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. J Infect Dis (150): 480-488, 1984.
4. Horta MC, Labruna MB, Sangioni LA, et al., Prevalence of antibodies to spotted fever group rickettsiae in humans and domestic animals in a Brazilian spotted fever-endemic area in the state of São Paulo, Brazil: serologic evidence for infection by *Rickettsia rickettsii* and another spotted fever group *Rickettsia*. Am J Trop Med Hyg 71:93-7, 2004.
5. Lamas C, Favacho C, Ramos RG, et al. Bartonella Native Valve Endocarditis: the first Brazilian Case Alive and Well. Braz J Infect Dis 11: 591-594, 2007.
6. Lamas CC, Rozental T, Boia MN et al.. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in human immunodeficiency virus-positive patients in Jacarepaguá, Rio de Janeiro, Brazil. Clin Microbiol Infect, Suppl 2:140-141, 2009.
7. Lemos, E. R. S. As rickettsioses. Infecto. Atual (19): 26-28, 2003.
8. Lemos ERS, Rozental T, Mares-Guia MAM et al. Q fever as a cause of fever of unknown origin and thrombocytosis: first molecular evidence of *Coxiella burnetii* in Brazil. Vector Borne Zoonotic Dis 11:85-87, 2011.
9. Magalhães, O. Contribuição ao conhecimento das doenças do grupo do tifo exantemático. Monog. Inst. Oswaldo Cruz, n. 6, p. 968, 1952.
10. Mcdade JE; Newhouse VF. Natural history of *Rickettsia rickettsii*. Ann Rev Microbiol (40): 287-309, 1986.
11. Meira, J. A.; Jamra, M.; Lodovici, J. Moléstia de Brill recrudescência do tifo epidêmico. Rev. Hosp. Clín. S. Paulo, v. 10, p. 237, 1955.
12. Pascale H. Rickettsiosis in São Paulo. Contribuição ao estudo da epidemiologia da febre maculosa e do tifo murino. Rio de Janeiro. 1st Inter American Congress of Medicine. 1946. p. 5-37.
13. Silva N, Eremeeva ME, Rozental T et al. Eschar associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. Emerg Infect Dis 17:275-278, 2011.
14. Spolidorio MG, Labruna MB, Mantovani E et al. Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. Emerg Infect Dis 16:521-523, 2010.
15. Travassos J; Ubatuba A; Silva N, et al. Febre Q no Rio de Janeiro. Cienc. e Cult (6): 199-200, 1954.

Doença pneumocócica e vacinas pneumocócicas

O *Streptococcus pneumoniae* é um coco Gram-positivo, anaeróbio facultativo, que aparece em pares ou cadeias curtas, sendo os polissacarídeos capsulares responsáveis por sua classificação, assim como exercem papel fundamental na sua patogenicidade. A cápsula polissacarídea também é responsável pela indução de anticorpos neutralizantes. Dos mais de 90 sorotipos identificados, aproximadamente 25 causa a grande maioria das infecções em seres humanos e em torno de 10 é responsável por praticamente 90% das infecções invasivas em crianças.

O *S. pneumoniae* tem como único reservatório os seres humanos, colonizando o aparelho respiratório superior, de onde dissemina-se para o próprio hospedeiro ou através de transmissão respiratória, para os contactantes íntimos. A taxa de colonização, portador assintomático, é dependente da idade, do ambiente e da frequência de infecções do trato respiratório alto, aumentando nos adolescentes e adultos contactantes de crianças.

O *S. pneumoniae* é responsável por infecção invasiva e não invasiva, sendo a primeira representada pela bacteremia oculta, meningite, sepse e pneumonias bacterêmicas, principalmente. Entre as infecções não invasivas destacam-se a otite média aguda, a pneumonia não bacterêmica e a sinusite.

A carga da doença pneumocócica é maior nos extremos da vida, ou seja nas crianças com menos de 2 anos de idade e em idosos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, em publicação de 2005, a doença pneumocócica foi a principal causa de morte por doença imunoprevenível em crianças menores de 5 anos, representando 28% dos óbitos, seguida pelo sarampo com 21% e rotavírus com 16% dessas mortes.

A taxa de incidência de doença pneumocócica invasiva em crianças menores de 2 anos nos Estados Unidos, antes da introdução da vacina pneumocócica heptavalente, era de aproximadamente 188/100.000 e em torno de 80% dos sorotipos mais prevalentes seria coberto pela vacina.

Na doença falciforme, sabe-se que a taxa de mortalidade por sepse pelo *S. pneumoniae* é de 350 vezes maior do que em crianças normais. Da mesma forma, foi encontrada uma incidência maior de doença pneumocócica invasiva em crianças com malformações do sistema nervoso central, anomalias cromossômicas e cardiopatias congênitas.

No Brasil, em 2009, as doenças do aparelho respiratório responderam por 18,1% das internações, ocupando a segunda causa de internação e a terceira de óbitos em indivíduos com 60 anos ou mais, segundo o Ministério da Saúde. Levando-se em consideração o crescente aumento da população idosa no país e a associação com patologias diversas nessa faixa etária, medidas de prevenção devem ser implementadas.

A carga da doença pneumocócica torna-se importante, na medida em que o excessivo uso de antibióticos aumenta a pressão em relação à resistência aos antibióticos. Os sorotipos mais frequentemente ligados à resistência à penicilina são 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F e 23F.

As primeiras vacinas pneumocócicas que surgiram eram polissacarídeas e só em 2000 surgiu a primeira vacina conjugada (polissacarídeo conjugado a uma proteína carreadora). Elas possuem diferenças marcantes em relação à resposta imunológica.

As vacinas polissacarídeas não conferem memória imunológica, ou seja, são T independentes, dessa maneira doses sucessivas não provocam resposta anamnésica adequada, a proteção não é prolongada e não há eliminação do portador são de nasofaringe. Crianças com menos de 2 anos de idade não respondem à vacina polissacarídea pneumocócica 23. Já as vacinas conjugadas induzem resposta imunológica do tipo T dependente, promovendo memória imunológica e doses subsequentes são capazes de provocar resposta anamnésica adequada, com grande liberação de imunoglobulinas da classe Ig G. A proteção é duradoura e propicia a eliminação do estado de portador do pneumococo

da nasofaringe. Crianças a partir de 6 semanas de vida respondem a essas vacinas conjugadas.

Das vacinas pneumocócicas licenciadas no país, a polissacarídea 23 é a mais antiga e possui em sua composição os seguintes sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F. Os estudos de eficácia variam amplamente com resultados de 44 a 80% para doença pneumocócica invasiva em idosos com ou sem comorbidades e adultos jovens. Os indivíduos infectados pelo HIV, com valores de CD4 maiores ou iguais a 500, apresentam boa resposta à vacina pneumocócica 23, porém o mesmo não acontece com valores abaixo de 200.

A vacina pneumocócica 23 está indicada apenas para indivíduos com mais de 2 anos de idade, portadores de patologias especiais, estando indicada uma única dose, porém a revacinação poderá ser recomendada, principalmente para indivíduos com asplenia e imunocomprometimento em geral, ou ainda para os que receberam a primeira dose antes de 65 anos, mantendo o intervalo de 5 anos entre as duas doses. Os eventos adversos locais são os mais comumente encontrados, principalmente na revacinação. Consecutivas revacinações não trazem benefícios adicionais e podem levar ao fenômeno de hiporresponsividade (tolerância imunológica).

A vacina pneumocócica conjugada heptavalente tem como proteína carreadora uma variante não tóxica do toxóide diftérico (CRM197) e foi lançada nos Estados Unidos em 2000. Os sorotipos contidos na vacina são 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Os estudos de efetividade nos Estados Unidos demonstraram grande impacto na carga da doença em quatro anos de uso da vacina heptavalente, com redução de 65% nas internações por pneumonia pneumocócica, em crianças com menos de 2 anos de idade, 82% nos casos de meningite pneumocócica e ainda redução de 98% nos casos de doença pneumocócica invasiva penicilina resistente, causados pelos sorotipos vacinais. É mister ressaltar que a vacina conjugada, por diminuir o estado de portador são, também levou a um decréscimo na carga da doença pneumocócica invasiva em adultos, proporcionando a chamada imunidade de rebanho, ou seja, proteção de não vacinados. Em relação aos eventos adversos, a vacina 7 valente apresentou um perfil pouco reatogênico. A vacina foi utilizada no Brasil, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), para crianças portadoras de doenças especiais, contemplando a faixa etária de 2 meses até 4 anos e 11 meses, de 2002 até 2010.

Após a utilização da vacina mais amplamente, os estudos sobre a substituição dos sorotipos vacinais por não vacinais na carga da doença foram intensificados e o sorotipo 19A, ligado à resistência antibiótica, passou a ser o foco da vigilância epidemiológica, além de outros como 3, 22F e 33F.

A necessidade de ampliação da proteção para mais sorotipos, de forma que contemplasse um aumento de cobertura nas diversas regiões do planeta, levou ao surgimento da nova geração de vacinas conjugadas, com as vacinas 10 e 13 valentes.

O estudo POET (Pneumococcal Otitis Efficacy Trial) avaliou a vacina precursora da 10 valente, a 11 valente, contendo os sorotipos 3, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5 e 7F, conjugados a uma nova proteína carreadora, a proteína D do *H. Influenza* não tipável. Os resultados de eficácia para o primeiro episódio de otite média causado pelos sorotipos vacinais foram de 52,6% e de 31,1% para otite pelo *H. Influenza* não tipável. O sorotipo 3 foi excluído por não demonstrar eficácia. O perfil dos eventos adversos também foi de uma vacina pouco reatogênica. Em seguida, a vacina pneumocócica 10 valente foi então registrada, com a proteína D do *H. Influenza* não tipável conjugada aos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 23F, 1, 5 e 7F, além de utilizar mais 2 carreadores derivados dos toxóides tetânico e diftérico, para os sorotipos 18C e 19F, respectivamente.

Em 2010, o Ministério da Saúde do Brasil, através do Programa Nacional de Imunizações (PNI), introduziu no calendário vacinal da criança uma nova vacina pneumocócica conjugada, a vacina 10 valente.

A vacina pneumocócica conjugada 13 valente tem como base a plataforma da 7 valente, utilizando o mesmo carreador protéico, acrescidos de mais seis sorotipos, inclusive os mais importantes ligados à resistência antibiótica. Os sorotipos contidos na vacina são os mesmos da heptavalente, mais os sorotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A. Os estudos conduzidos não avaliaram a eficácia protetora da vacina e sim a imunogenicidade, comparando-se com os sorotipos contidos na vacina 7 valente e obedecendo a critérios de não inferioridade estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde. O perfil de reatogenicidade foi similar à vacina heptavalente. A vacina foi liberada nos Estados Unidos na rotina para crianças até 5 anos e para indivíduos portadores de patologias especiais houve uma extensão de uso até 18 anos de idade. Em dezembro de 2011, foi liberada para indivíduos com 50 anos ou mais, para a prevenção de pneumonia e doença pneumocócica invasiva. No Brasil, foi liberada até 5 anos, sendo disponibilizada na rede privada apenas.

Ainda que os estudos de imunogenicidade das duas novas vacinas apresentem diferenças comparativamente à vacina de referência, a heptavalente, somente após utilização em larga escala, em bases populacionais, poderemos avaliar realmente a efetividade e o impacto dessas novas vacinas nas doenças pneumocócicas.

Estudos comparativos realizados entre a vacina heptavalente e a pneumocócica 23 e entre a 13 valente e 23 polissacarídea, em adultos saudáveis e idosos, também abrem ampla discussão sobre o comportamento da vacina 13 valente e os benefícios adicionais que uma vacina conjugada poderá oferecer a indivíduos portadores de patologias especiais.

Referências recomendadas:

- 1- Bricks LF e Berezin EM Impacto da vacina conjugada contra *Streptococcus pneumoniae* em doenças invasivas. *J Pediatr*. 2006;82 (3 supl):S67-74.
- 2- Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2005;54:893-97.
- 3- Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).

- 2006;55(8):511-15.
- 4- Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2008;83 (1):1-16.
- 5- Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2008;57(06):144-148.
- 6- Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2010;59(34):1-18.
- 7- Manual de Vacinas da América Latina – SLIPE- 2005; 257-277.
- 8- Plotkin SA, Oreste WA, Offit P. Vaccines. 5th ed. Philadelphia. 2008;531-604.
- 9- Ministério da Saúde-SVS. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 2006;98-104.
- 10- Saenz RB; Beebe DK; Triplett LC Caring for infants with congenital heart disease and their families. *Am Fam Physician*. 1999; 59(7): 1857-68.
- 11- De Roux A; B. Schmöle-Thoma; et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(7): 1015-1023.
- 12- Vesikari T; Wysocki J; Chevallier B; et al. Immunogenicity of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Compared to the Licensed 7V CRM Vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28 (4): 1-12.

ISENTRESS o primeiro inibidor da integrase¹

Atualmente a carga do HIV pode ser reduzida.

Dentre as informações citadas em bula, ressaltamos que este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto, assim como a interação medicamentosa com rifampicina ou outros fortes indutores da UGT1A1. ISENTRESS é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Referência bibliográfica: 1. Diário Oficial da União. Brasília, 28 de janeiro de 2008.

ISENTRESS (raltegravir, MSD) é um inibidor da integrase, enzima responsável pela transferência do filamento de DNA viral do HIV, ativo contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). **INDICAÇÕES:** indicado em combinação com outros agentes antiretrovirais para o tratamento de infecção por HIV-1 em pacientes recebendo tratamento antiretroviral pela primeira vez e para aqueles que não responderam aos esquemas com pelo menos um fármaco de cada uma das seguintes classes: IP, ITRN, ITRN. **CONTRAINDICAÇÕES:** pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente deste produto. A segurança e a eficácia de ISENTRESS ainda não foram estabelecidas em crianças com menos de 16 anos de idade. **PRECAUÇÕES/ADVERTÊNCIAS:** Síndrome de Reconstituição Imunológica; durante a fase inicial do tratamento, os pacientes que respondem ao tratamento antiretroviral podem desenvolver resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (como *Mycobacterium avium* complexo, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e tuberculose), que podem precisar de avaliação e tratamento adicionais. **Interações Medicamentosas:** deve-se ter cuidado ao se coadministrar ISENTRESS com fortes indutores da uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT) 1A1 (p. ex., rifampicina) em razão da redução de concentração plasmática do raltegravir. **Causas:** categoria de risco C. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.** **Lactação:** não se sabe se o raltegravir é secretado no leite humano. No entanto, o raltegravir é secretado no leite de ratas lactantes. Em ratas que receberam doses de 600 mg/kg/dia, as concentrações médias do fármaco no leite foram aproximadamente 3 vezes maiores do que no plasma materno. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com ISENTRESS. Além disso, recomenda-se que mães infectadas pelo HIV não amamentem seus bebês para evitar o risco de transmissão pós-natal do HIV. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** o raltegravir não é um substrato das enzimas do citocromo P450 (CYP) e não inibe (CI >100 µM) a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6 ou a CYP3A4 in vitro. Além disso, in vitro, o raltegravir não induziu a CYP3A4. Um estudo de interação medicamentosa com midazolam confirmou a baixa propensão do raltegravir para alterar a farmacocinética dos agentes metabolizados pela CYP3A4 in vivo pela demonstração da falta de efeito significativo do raltegravir sobre a farmacocinética do midazolam; um substrato sensível à CYP3A4. Da mesma maneira, o raltegravir não é um inibidor (CI >50 µM) das UDP-glicuronosiltransferases (UGTs) testadas (UGT1A1, UGT2B7) e não inibe o transporte mediado pela P-glicoproteína. Com base nesses dados, não se espera que ISENTRESS afete a farmacocinética dos medicamentos substratos dessas enzimas ou da P-glicoproteína (por exemplo, inibidores da protease, ITRNs, metadona, analgésicos opioides, vastatinas, antifúngicos azóis, inibidores da bomba de prótons, contraceptivos orais e agentes¹ para o tratamento da disfunção erétil). Em base nos estudos in vivo e in vitro, o raltegravir é eliminado principalmente pelo metabolismo via glicuronidação mediada pela UGT1A1. A coadministração de ISENTRESS com medicamentos que são potentes indutores da UGT1A1, como a rifampicina (indutor de várias enzimas metabolizadoras de fármacos), reduz as concentrações plasmáticas de ISENTRESS. Deve-se ter cuidado ao se coadministrar ISENTRESS com a rifampicina ou outros fortes indutores da UGT1A1. O impacto de outros potentes indutores de enzimas metabolizadoras de fármacos, como fenitina e fenobarbital, sobre a UGT1A1 é desconhecido. Outros indutores menos potentes (p. ex., efavirenz, nevirapina, rifabutina, glicocorticóides, ena-de-são-pão, pioglitazona) podem ser utilizados com a dose recomendada de ISENTRESS. A administração de ISENTRESS com medicamentos conhecidos por serem potentes inibidores da UGT1A1 (p. ex., atazanavir) aumenta os níveis plasmáticos de ISENTRESS. No entanto, o aumento é discreto e o tratamento combinado com esses inibidores foi bem tolerado nos estudos clínicos, de forma que nenhum ajuste de dose é necessário. **Efeito de Outros Agentes sobre a Farmacocinética do Raltegravir:** nos estudos de interação medicamentosa, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir e tipranavir não apresentaram efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do raltegravir. A rifampicina, forte indutora das enzimas metabolizadoras de medicamentos, causou redução dos níveis de vale do raltegravir. **REAÇÕES ADVERSAS: Foram relatados eventos adversos com ISENTRESS que podem afetar sua capacidade de dirigir ou operar máquinas. As respostas individuais a ISENTRESS podem variar.** As experiências adversas mais frequentemente relatadas de intensidade moderada a grave e relacionadas ao medicamento que ocorreram em ≥2% dos pacientes tratados com ISENTRESS + OBT foram: diarreia (3,7%); náuseas (2,2%) e cefaleia (2,4 %). Os eventos adversos de intensidade moderada a grave e relacionados ao medicamento que ocorreram em menos de 2% dos pacientes já tratados (n= 507) e que haviam recebido ISENTRESS + OBT são listados a seguir, por classe de órgão sistêmico (comuns [≥1/100, <1/100], incomuns [≥1/1.000, <1/1000]). **Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático:** incomuns: anemia, anemia macrocítica, neutropenia. **Distúrbios Cardíacos:** incomuns: infarto do miocárdio, palpitações, extrasístoles ventriculares. **Distúrbios do Oído e Labirinto:** incomuns: vertigem. **Distúrbios Oculares:** incomuns: distúrbio visual. **Distúrbios Gastrointestinais:** comuns: dor abdominal; incomuns: vômitos, distensão abdominal, dor abdominal alta, constipação, dor gastrointestinal, desconforto abdominal, dispepsia, flatulência, gastrite, glosite, doença de refluxo gastroesofágico. **Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração:** comuns: astenia, fadiga; incomuns: parestesia, sensação de calor, irritabilidade. **Distúrbios Hepatobiliares:** incomuns: hepatite, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia. **Distúrbios do Sistema Imunológico:** incomuns: hipersensibilidade ao medicamento, hipersensibilidade. **Infecções e Infestações:** incomuns: celulite, Herpes simplex. **Investigações:** incomuns: redução de peso, aumento de peso. **Distúrbios Metabólicos e Nutricionais:** incomuns: diabetes melito, distúrbio de distribuição da gordura corporal, obesidade central, dislipidemia, emaciação facial, hiperlactatemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento do apetite, lipomatose. **Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo:** incomuns: artralgia, mialgia, dor nas extremidades, lombalgia, espasmos musculares, dor musculoesquelética, mioosite, atrofia muscular. **Distúrbios do Sistema Nervoso:** comuns: tontura; incomuns: neuropatia periférica, alodinia, neuropatia, parestesia, polineuropatia, sonolência, cefaleia tensional. **Distúrbios Psiquiátricos:** incomuns: depressão, insônia, sonhos anormais, ansiedade. **Distúrbios Renais e Urinários:** incomuns: nefropatia tóxica, síndrome nefrótica, noctúria, poliúria, insuficiência renal, insuficiência renal crônica, comprometimento renal, necrose tubular renal. **Distúrbios do Sistema Reprodutivo e da Mama:** incomuns: disfunção erétil, ginecomastia. **Distúrbios Respiratórios, Órbiticos e do Mediastino:** incomuns: epistaxe. **Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** incomuns: lipodistrofia adquirida, erupção cutânea, hiperidrose, dermatite acneliforme, eritema, atrofia gordurosa, lipodistrofia, sudoresse noturna, erupção cutânea maculopapular, xeroderma, prurigo. **Eventos Graves Relacionados ao Medicamento:** nos estudos clínicos P005, P018 e P019, foram relatados os seguintes eventos adversos graves relacionados ao medicamento: hipersensibilidade, anemia, neutropenia, infarto do miocárdio, gastrite, hepatite, hipersensibilidade ao medicamento, nefropatia tóxica e insuficiência renal, Herpes simplex, superdosagem acidental, insuficiência renal crônica e necrose tubular renal. **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** para o tratamento de pacientes com infecção por HIV-1, a posologia de ISENTRESS é de 400 mg administrados por via oral, duas vezes ao dia, com ou sem alimentos. ISENTRESS deve ser administrado em combinação com outros agentes antiretrovirais. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO. REGISTRO MS: 1.0029.073. Nota:** antes de prescrever ISENTRESS, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto. ISENTRESS é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. A PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

