

6CCSDPSMT02-P

IMPORTÂNCIA DA VACINA ANTIPNEUMOCÓCICA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA

Alana Vital Nazianzeno⁽¹⁾, Lígia Imperiano Nóbrega⁽²⁾, Ronaldo Rangel Travassos Junior⁽³⁾
Centro de Ciências Médicas/ Departamento de Promoção da Saúde/ MONITORIA

RESUMO

As doenças invasivas causadas pelo pneumococo afetam sobremaneira as crianças, os idosos e os imunocomprometidos, como os portadores do vírus HIV, os diabéticos e aqueles que sofrem de anemia falciforme. Descrição: O objetivo deste estudo é apresentar uma síntese das evidências obtidas a partir de uma revisão sistemática da literatura sobre a vacina antipneumocócica na população infantil e sua eficácia no sentido de prevenir as infecções causadas pelo pneumococo. Síntese dos dados: A vacina antipneumocócica reduziu a incidência de doenças invasivas por pneumococo, número de consultas por doenças respiratórias de vias aéreas superiores e inferiores, consumo de antibióticos e incidência de doenças invasivas por pneumococo por cepas resistentes a antibióticos não apenas nas crianças vacinadas, como em adultos e idosos. Conclusão: Levando-se em conta a relação custo-benefício entre a prevenção de infecções pneumocócicas e os efeitos adversos secundários à imunização, concluímos que a vacina antipneumocócica se apresenta atualmente como uma das melhores armas na luta contra o pneumococo.

Palavras-chave: Streptococcus pneumoniae, vacina antipneumocócica; doenças invasivas pneumocócicas.

INTRODUÇÃO

Streptococcus pneumoniae é um dos principais agentes causadores de bacteremia, meningite, pneumonia e infecções do trato respiratório em todo o mundo. As doenças invasivas causadas pelo pneumococo afetam sobremaneira as crianças, os idosos e os imunocomprometidos, como os portadores do vírus HIV, os diabéticos e aqueles que sofrem de anemia falciforme. A incidência anual de bacteremia por pneumococo é estimada em 150/100000 habitantes em crianças abaixo de 2 anos de idade.

A resistência do *S. pneumoniae* às principais classes de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas e macrolídeos) cresce a cada dia, criando a necessidade de prevenir adequadamente as infecções invasivas causadas por esse agente nos grupos mais afetados, notadamente a população infantil.

A vacina antipneumocócica vêm mostrando capacidade de prevenir infecções pneumocócicas em idosos e pacientes portadores de algumas comorbidades crônicas.

Vacinas conjugadas estão sendo desenvolvidas com o objetivo de atacar o problema de infecções pneumocócicas em crianças, especialmente aquelas portadoras de doenças como diabetes mellitus e anemia falciforme, mas é provável que elas sejam beneficiadas pela imunização, assim como os demais grupos.

¹⁾ Bolsista, ⁽²⁾ Voluntário/colaborador, ⁽³⁾ Orientador/Coordenador ⁽⁴⁾ Prof. colaborador, ⁽⁵⁾ Técnico colaborador.

DESCRIÇÃO

O objetivo deste estudo é apresentar uma síntese das evidências obtidas a partir de uma revisão sistemática da literatura sobre a vacina antipneumocócica na população infantil e sua eficácia no sentido de prevenir as infecções causadas pelo pneumococo, especialmente nas crianças portadoras de co-morbidades.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre o assunto nas bases de dados eletrônicas LILACS, MEDLINE e SCIELO, utilizando-se diversas combinações de palavras-chaves relacionadas ao tema. Dentre os estudos encontrados, foram selecionados aqueles realizados desde a década de 90 até os dias atuais. A análise dos dados foi realizada conforme a relevância e o valor informativo de tais materiais para os objetivos do estudo.

VACINA ANTIPNEUMOCÓCICA

Existem dois tipos de vacinas antipneumocócicas: as vacinas polissacarídicas e as vacinas conjugadas.

A vacina antipneumocócica polissacarídica é composta de antígenos de polissacarídeo capsular purificado dos 23 sorotipos mais prevalentes identificados na Europa e nos EUA. No Brasil, aproximadamente 85% das infecções graves são causadas por sorotipos contidos nessa vacina. Cada dose de 0,5 ml contém 25 µg de polissacarídeo de cada um destes sorotipos, dissolvidos em solução salina contendo 0,25% de fenol como preservativo. A vacina não é eficaz para crianças abaixo de dois anos de idade. A eficácia para as formas graves da doença para adultos, idosos e pacientes com doença de base situa-se ao redor de 75%. A vacina é aplicada em dose única e a revacinação depende da indicação e da idade do paciente, de acordo com o esquema da tabela 1.

Tab. 1- Indicações para revacinação com a vacina pneumocócica polissacarídica.

Indicação	Revacinação
Idade acima de 60 anos	1 dose após 5 anos, se foi vacinado antes de 65 anos
Imunodeficiências, tumores ou após transplante, asplenia anatômica ou funcional, síndrome nefrótica	1 dose após 5 anos
Doenças crônicas cardíacas, pulmonares ou metabólicas, fistula líquórica	Não indicada
Asplenia anatômica ou funcional ou síndrome nefrótica	crianças até 10 anos 1 vez após 3 anos > 10 anos 1 vez após 5 anos

Já a vacina antipneumocócica conjugada é assim chamada porque é conjugada com o toxóide diftérico CRM 197 e sacarídeos dos antígenos capsulares de sete sorotipos de pneumococo: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Existem variações regionais dos sorotipos de

pneumococo mais prevalentes. Dessa forma, estudos de eficácia realizados em alguns países podem não se confirmar em outros. No Brasil, os sorotipos de pneumococo mais prevalentes são: 14, 1, 6B, 18C, 5, 6A, 23F, 19F, 9V, 19A, 3, 4, 10A, 8 e 7F. Estima-se que no Brasil o potencial de proteção para doença invasiva da vacina heptavalente possa ser de 70%. A tecnologia de conjugação permitiu uma melhor resposta imunológica à série primária de vacinação e memória imunológica, que pelos dados de imunogenicidade alcançados permitem extrapolar para uma imunidade persistente.

IMPACTO DO USO DA VACINA CONJUGADA 7-VALENTE (PNC7) EM RELAÇÃO ÀS DOENÇAS PNEUMOCÓCICAS

A vacina Pnc7 (Prevenar®) é produzida pelo laboratório Wyeth® e contém os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F conjugados com um mutante da toxina diftérica - a proteína CRM197.

Dos mais de 90 sorotipos de *S. pneumoniae*, os sete sorotipos incluídos na vacina Pnc7 eram responsáveis por, aproximadamente, 85% das DIP em crianças americanas, antes de sua introdução no calendário básico de vacinação dos EUA. A vacina Pnc7 foi licenciada após a publicação dos resultados do Kaiser Permanent Study Center, um estudo controlado que incluiu 37.868 crianças do norte da Califórnia, revelando que a eficácia da vacina Pnc7 foi de 97,4% contra as doenças invasivas por pneumococo(DIP) causadas pelos sorotipos vacinais (STV). Desde outubro do ano 2000, a vacina Pnc7 faz parte do esquema de vacinação de rotina dos EUA, sendo indicada para crianças com idade entre 2 e 60 meses, simultaneamente com outras vacinas.

Após a implantação da vacina Pnc7 nos EUA, verificou-se substancial redução no número de casos de doenças invasivas em vacinados e não-vacinado. De 1998 para 2002, as taxas de incidência de DIP em sete regiões dos EUA (16 milhões de indivíduos) caíram de 24,3 casos por 100.000 para 17,3 por 100.000. A maior redução nas taxas de incidência de DIP foi observada na faixa etária de crianças com menos de 2 anos de idade (69%), e a proteção contra DIP causadas pelos STV foi de 78%. Surpreendentemente, a vacinação de crianças foi associada à queda de 35% na incidência de DIP em pessoas com idade entre 20 e 35 anos e de 18% em pessoas com mais de 65 anos e a uma redução de 35% na incidência de DIP causadas por cepas resistentes aos antibióticos.

Em setembro de 2005, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicou os resultados da vigilância das DIP nos EUA. De 1998/1999 para 2003, a incidência de DIP pelos STV foi reduzida de 80 para 4,6 casos por 100.000 (94%, IC95% 92-96%), e a incidência de doenças pneumocócicas causadas por qualquer sorotipo de pneumococo (STV ou não) foi reduzida em 75%. Segundo o CDC, 69% do impacto da vacinação foram relacionados aos efeitos indiretos da vacinação (herd immunity) e redução na colonização das vias respiratórias de crianças vacinadas pelo pneumococo, que resulta na diminuição da transmissão dessa bactéria para adultos. Embora tenha ocorrido pequeno

aumento na incidência de DIP por cepas não incluídas na vacina Pc7V, esse aumento foi muito pequeno em comparação com o benefício obtido com a vacinação.

Através da análise de diversos estudos realizados observando-se o impacto da vacina em grupos de alto risco para doenças invasivas pneumocócicas, verificou-se que:

- Em crianças nascidas com baixo peso (RNBP) e prematuros (32 a 38 semanas de gestação), a proteção conferida pela vacina Pnc7 foi de 100% na prevenção de doenças invasivas causadas pelos SV em ambos os grupos;

- Na raça negra e em nativos americanos, a vacina foi responsável por redução significativa de DPI;

- Em portadores de doenças crônicas, ainda existem poucos dados sobre o impacto da vacina Pnc7, embora hajam estudos que mostram impacto evidente em crianças com HIV;

- Em pacientes com infecção viral houve redução da morbidade naqueles que receberam a vacina, sendo importante frisar que pessoas com infecções virais apresentam alto risco de apresentar complicação bacteriana, como otite, sinusite ou pneumonia por pneumococo;

- Na colonização das vias respiratórias por *S. pneumoniae*, as vacinas conjugadas reduzem as taxas de colonização por pneumococo e, conseqüentemente, a transmissão dessas bactérias na comunidade, tendo relevante papel na imunidade coletiva;

- Nas infecções de vias aéreas inferiores mais graves, como pneumonias, dados recentes de um estudo colaborativo de vigilância e pneumonias na América Latina (Projeto Caribe) projetam uma proteção potencial para pneumonias com a vacina conjugada de cerca de 60%.

EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS À VACINA ANTIPNEUMOCÓCICA

Embora existam preocupações quanto à ocorrência de eventos adversos em segundas doses em intervalos menores de cinco anos, a maioria dos estudos considera a vacina segura e pouco reatogênica.

Um estudo feito no estado de São Paulo investigou prospectivamente 152 indivíduos que compareceram à campanha de vacinação contra o pneumococo 23-valente e dupla adulto (antitetânica e antidiftérica), no Hospital Estadual Sumaré, referência clínica da microrregião de Sumaré (630.000 habitantes), no mês de novembro de 2004. Os indivíduos que compareceram à campanha foram reavaliados quanto à indicação clínica do imunobiológico entre o quinto e sétimo dias após a vacinação, e houve observação da ocorrência de eventos adversos sistêmicos e locais no braço esquerdo, possivelmente relacionados à vacina antipneumocócica. A maior incidência foi de sintomas locais de fraca intensidade, constituindo 23,7% dos indivíduos estudados. Apenas 5 pacientes referiram algum sintoma local de grande intensidade: dor (2), eritema (2) ou edema (1). A dor local foi o sintoma mais prevalente, referida por 35 indivíduos, sendo de fraca intensidade em 25 casos (15,8% dos indivíduos

vacinados). Embora presentes, o eritema e o edema no braço esquerdo foram menos freqüentes, apontados por, respectivamente, 10 (6,6%) e 8 (5,3%) pacientes.

O estudo em questão corroborou os demais estudos feitos, mostrando que os efeitos adversos apontados como conseqüência da vacina antipneumocócica não são tão freqüentes, apresentando-se como efeitos locais de leve intensidade, e reafirma a raridade das reações adversas graves.

VACINAÇÃO ANTIPNEUMOCÓCICA EM MENINGITE PNEUMOCÓCICA

As meningites bacterianas constituem sério problema de saúde pública, no mundo todo, por sua incidência, letalidade e freqüência das seqüelas que os sobreviventes apresentam. Entre os principais agentes etiológicos está o *Streptococcus pneumoniae*. Nos países desenvolvidos, a meningite por *S. pneumoniae* (Sp) geralmente ocorre nas populações idosa e infantil. Uma das características da meningite pelo pneumococo é o fato de ela poder ser recorrente, entretanto, o maior problema desta infecção é a sua alta letalidade, especialmente em países da África.

Como o pneumococo passou a ser a principal causa de meningite bacteriana em países desenvolvidos, os esforços se concentraram para o desenvolvimento de uma vacina conjugada frente a este agente. No calendário vacinal de 2001 dos Estados Unidos, foi incluída a vacina conjugada heptavalente para pneumococo. Em nosso país, a vacinação iniciada na rede pública em julho de 1999 já demonstra resultados, pois dados do Ministério da Saúde indicam diminuição dos casos notificados de meningite causados pelo pneumococo. Na década de 90, a média anual de 1.548 casos foi substituída por apenas 106 casos notificados em todo o Brasil, no ano de 2000.

A solução para o grave problema das infecções pneumocócicas possivelmente está no uso de agentes imunizantes que sejam efetivos mesmo em lactentes jovens. Recentemente foi lançada uma vacina antipneumocócica conjugada com o mutante do toxóide diftérico CRM 197, que mostrou, em estudos populacionais recentes, uma boa imunogenicidade e boa proteção contra infecções invasivas¹³.

A vacina com 7 sorotipos (4, 14, 6B, 9V, 23F, 18 C, 19 F) seria efetiva na prevenção de 70% das infecções invasivas pneumocócicas, incluindo a meningite causada por este agente.

VACINAÇÃO ANTIPNEUMOCÓCICA EM CRIANÇAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

No Brasil não há, até o momento, dados sobre a prevalência das infecções pneumocócicas especificamente em crianças diabéticas. É atribuído um risco maior de infecções aos pacientes diabéticos devido a prováveis mecanismos genéticos e metabólicos anormais e distúrbios na resposta imune. Outros determinantes em crianças e adolescentes seriam as comorbidades, episódios de descontrole glicêmico e acidose e episódios prévios de hospitalização que constituem fator de risco para infecção subseqüente grave por pneumococos.

Além disso, a complicação aguda mais grave e com maior taxa de mortalidade do paciente com diabetes tipo 1, a cetoacidose diabética (CAD), é freqüentemente precipitada, nas crianças e adolescentes, por situação de estresse agudo, especialmente infeccioso. Sendo o *S. pneumoniae* o principal agente bacteriano de infecções respiratórias e meningites nesta faixa etária, a vacinação antipneumocócica teria, então, "dupla indicação": diminuição da morbimortalidade por esse agente e diminuição da incidência de CAD nestes pacientes, proporcionando ganhos não só de ordem humana e social como econômica. É consenso que os pacientes diabéticos se beneficiam dessa vacinação.

O DM1 incide principalmente em escolares e na puberdade, mas as crianças mais jovens são especialmente instáveis e de difícil controle. Nosso objetivo, ao comentar esses aspectos, é alertar para a utilidade de seguir essa recomendação e tornar a vacinação antipneumocócica mais um item do arsenal terapêutico para crianças e adolescentes diabéticos, mesmo considerando a atual composição das vacinas disponíveis, que não é a ideal para o Brasil.

VACINAÇÃO ANTIPNEUMOCÓCICA EM CRIANÇAS INFECTADAS COM O HIV

As crianças infectadas com o HIV apresentam um risco até 40 vezes superior de desenvolver DIP, quando comparadas com crianças saudáveis. Esta é uma das conclusões de um artigo realizado pelas divisões de infectologia de diversas universidades norte-americanas e africanas e divulgado na revista *Lancet Infectious Diseases* no âmbito do Dia Mundial da Aids.

Em um pequeno estudo randomizado e controlado realizado nos EUA, em que foram comparadas crianças com e sem infecção pelo HIV, as crianças com infecção assintomática apresentaram resposta de anticorpos comparável às não infectadas, mas, devido ao pequeno número de crianças incluídas, não foi possível avaliar a eficácia vacinal. Entretanto, com base nos resultados de estudos realizados com uma nova vacina conjugada 9-valente (Pnc9), formulada com a mesma proteína da vacina Pnc7 (CRM 197) e que contém os ST 1 e 5, é possível prever que a proteção conferida por vacinas conjugadas em crianças infectadas pelo HIV deverá ser substancial.

Em Soweto (África do Sul), região de alta prevalência de infecção pelo HIV, foi realizado um estudo controlado, em que 19.914 crianças foram vacinadas com a vacina Pnc9 e 19.914 receberam placebo. A proteção conferida às crianças portadoras do HIV foi de 65%, enquanto nas crianças não infectadas foi de 83%. A incidência de pneumonia confirmada por condensação alveolar ao exame radiológico foi reduzida em 20% nas crianças vacinadas; as doenças causadas por cepas de pneumococo resistentes à penicilina e sulfametoxazol-trimetoprima foram reduzidas em 67 e 56%, respectivamente.

Recentemente, foram publicados os resultados da vigilância ativa sobre DPI em uma área dos EUA em que vivem mais de 10 milhões de adultos (18 a 64 anos), dentre os quais 38.314 com AIDS. Nessa região, após a implantação da vacina Pnc7 no calendário infantil,

verificou-se redução nas taxa de DPI em adultos com AIDS, de 1.127, em 1998/1999, para 919 por 100.000, em 2004. Apesar de ter ocorrido um aumento de 44% na detecção de ST não incluídos na vacina Pnc7, a redução na incidência de DIP nesse grupo foi de 19%, com queda de 62% nas DPI por ST incluídos na vacina. Essas alterações foram atribuídas à imunidade coletiva.

VACINAÇÃO ANTIPNEUMOCÓCICA EM CRIANÇAS PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME

O paciente falcêmico apresenta natural predisposição à infecções, sendo dois fatores os principais responsáveis: a hipóxia tecidual e a disfunção do baço. O comprometimento esplênico promove perda da capacidade de filtração mecânica, diminuição da opsonização por menor síntese de opsoninas e alteração funcional das via clássica e alternativa do complemento, resultando em ineficácia da fagocitose e morte intracelular de bactérias, especialmente das encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*. Verificou-se que o risco de uma criança portadora de anemia falciforme adquirir infecção pelo pneumococo é trinta a cem vezes maior para bacteremia e quatrocentas vezes maior para meningite ou sepse, assim, a profilaxia através da vacina antipneumocócica é um dos principais meios para a prevenção de infecções por esse agente.

A recomendação para imunização pneumocócica é a vacina pneumoconjugada 7-valente. Deve-se aplicar três doses no primeiro ano de vida, um reforço a partir de 12 meses e uma dose de vacina polissacarídica 23-valente após os 2 anos de idade. Recomenda-se, ainda, para as crianças menores de 5 anos que só receberam a 23-valente, que seja aplicada também a vacina 7-valente.

Estudos americanos demonstraram que crianças asplênicas respondem à vacina antipneumocócica, diferentemente do estudo realizado por Bjornson, que relatou uma resposta pequena à vacina. Um estudo recente realizado na cidade de SãoPaulo avaliou a resposta à imunização com vacina antipneumocócica 23-valente e relatou uma produção adequada de anticorpos, embora a intensidade da resposta tenha sido maior em crianças acima de 6 anos. Sua eficácia em menores de 2 anos foi muito baixa.

De modo geral, a efetividade da vacina 7-valente em crianças falcêmicas é estimada em 52% de cobertura área em doença pneumocócica invasiva em menores de 5 anos, podendo chegar a 70% em crianças até 2 anos. Desta forma, a vacina antipneumocócica deve ser recomendada, além das usuais do calendário de vacinação, pois, apesar de não alterar a taxa de mortalidade da doença, ela ajuda a abrandar o curso clínico da mesma, conferindo melhor qualidade de vida aos seus portadores.

CONCLUSÃO

Com base no que foi exposto, verificamos que a doença pneumocócica é cada vez mais incidente entre nós e de alto custo para a sociedade. Além disso, a resistência bacteriana

do pneumococo aos antibióticos de uso regular reforça a necessidade do uso das vacinas pneumocócicas em pacientes de risco para essa infecção.

Apesar de o custo da vacina conjugada ainda ser bastante alto em comparação com o de outras vacinas, já existe indicação de imunização com a vacina antipneumocócica conjugada (7-valente) para todas as crianças de dois meses a nove anos de idade. No caso de crianças menores de dois anos de idade, apenas esse tipo de vacina antipneumocócica mostrou resultado satisfatório, estimulando a produção de anticorpos nesta faixa etária.

As crianças maiores de 2 anos portadoras de doenças crônicas e imunodepressoras (anemia falciforme, infecção pelo HIV, diabetes mellitus) possuem um alto risco de contrair infecções pneumocócicas. Nessas crianças, a gravidade das infecções causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* é uma das principais causas de óbito, justificando a indicação dos dois tipos de vacina contra os pneumococos (a conjugada 7-valente e a 23-valente).

Por fim, levando em conta a relação custo-benefício entre a prevenção de infecções pneumocócicas e os efeitos adversos secundários à imunização, concluímos que a vacina antipneumocócica se apresenta atualmente como uma das melhores armas na luta contra o pneumococo, auxiliando na prevenção das infecções por este agente e melhorando a qualidade de vida das crianças portadoras de doenças crônicas.

REFERÊNCIAS

Manual de imunização: Centro de Imunização Hospital Israelita Albert Einstein / Alfredo Elias Gilio, (coordenador). -- 3. ed. – São Paulo: Office Editora, 2006.

Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Suppl):S67-74.

SILVA, Ivani Novato; BORGES, Paula Limp; CHAGAS, Antônio José das. Vacinação antipneumocócica em crianças com diabetes mellitus tipo 1. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 51, n. 2, 2005

SUCCI, Regina Célia de Menezes; FARHAT, Calil Kairala. Vaccination in special situations. *J. Pediatr. (Rio J)*, Porto Alegre, v. 82, n. 3, 2006 .

DANIEL-RIBEIRO, Cláudio Tadeu. Vaccines: State business?. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, 1995 .

Nascimento-Carvalho CM, Freitas-Souza LS, Moreno-Carvalho AO, Alves NN, Caldas RM, Barberino MG e col. Cepas invasivas de pneumococo isoladas de crianças e adolescentes em Salvador. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:209-14.

BRAGA, Josefina A. P.. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(3):233-238

DI NUZZO, Dayana V. P. ;FONSECA, Silvana F. J Pediatr (Rio J). 2004;80(5):347-54

ROMENELLI, Roberta M.C.; ARAÚJO, Claudete A.; DIAS, Miriam W. ; BOUCINHAS, Fernando; CARVALHO, Inácio R. ; MARTINS, Nelson R.L.; FREIRE, Heliane B.M. Etiologia e evolução das meningites bacterianas em centro de pediatria. J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (1):24-30

BEREZIN, Eitan N.; CARVALHO, Luiza H.; LOPES, Claudia R.; SANAJOTTA, Andréia T.; BRANDILEONE, Maria Cristina C.; MENEGATTI, Sonia; SAFADI, Marco A.; GUERRA, Maria Luiza C.S. Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (1): 19-23.