

## Artigo original

# Vacinação profilática em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Prophylatic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease.

Mauro Zamboni<sup>1</sup>.

## RESUMO

As exacerbações agudas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são as maiores causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A maioria das exacerbações é desencadeada pelas infecções respiratórias adquiridas na comunidade. O tratamento medicamentoso da DPOC é limitado e, por isso, existe a necessidade de identificarmos outras maneiras de prevenir as exacerbações. As vacinas para influenza e para pneumococo são recomendadas para todos os indivíduos portadores de DPOC. Entretanto, os índices de vacinação ainda não são os ideais. A vacina para influenza previne o número de exacerbações e a da pneumonia diminui a incidência de doença pneumocócica invasiva, sem, contudo, ter impacto significativo na redução da morbi-mortalidade. A vacinação com as duas vacinas produz um efeito aditivo e é capaz de reduzir as exacerbações mais eficazmente e, por isso, estão indicadas para todos os pacientes portadores de DPOC.

**Descritores:** doença pulmonar obstrutiva crônica, influenza, pneumococos, vacinação.

## ABSTRACT

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are a major cause of morbidity and mortality worldwide. Most acute exacerbations are triggered by community-acquired respiratory infections. Medications to treat COPD exacerbations are limited; therefore, identifying effective ways to prevent exacerbations are needed. Influenza and pneumococcal vaccines are currently recommended for all persons with COPD. However, current immunization rates are far lower. Influenza vaccine clearly reduces the number of acute exacerbations that occur in persons with COPD, but the evidence is not conclusive. Pneumococcal vaccine reduces the incidence of invasive pneumococcal disease. However, there is not enough evidence to impact on reducing morbidity and mortality. Vaccination with both influenza and pneumococcal vaccine may produce an additive effect that reduces exacerbations more effectively than either vaccine alone. Although clinical trial data are limited, vaccinations can prevent some of the infections that cause COPD exacerbations and should be administered to all patients with COPD. Vaccines do not cause exacerbations of COPD. Patient and physician barriers to vaccination can be overcome with target education and system-wide interventions.

**Keywords:** obstructive pulmonary disease exacerbations, influenza, pneumococcus, vaccination.

## INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é a 4ª causa de morte em todo o mundo<sup>1</sup> e, em 2020, estima-se que será a 3ª.<sup>2</sup> O custo anual estimado da DPOC, nos Estados Unidos da América, é de 31,2 bilhões de dólares e 70% destes custos estão relacionados com os episódios de exacerbação aguda que necessitam de internação.<sup>3,4</sup>

A exacerbação aguda é a mais importante causa da morbi-mortalidade em pacientes portadores de DPOC.<sup>5</sup> Os pacientes com episódios frequentes de

exacerbação apresentam maior declínio na função pulmonar e piora na qualidade de vida.<sup>6</sup> Os responsáveis primários para a maioria das exacerbações são as infecções respiratórias adquiridas na comunidade, tanto virais quanto bacterianas.<sup>7</sup> Tratamentos eficazes para a exacerbação aguda da DPOC são limitados e, por isso, a identificação de estratégias capazes de prevenir as infecções nestes pacientes teria impacto significativo na redução da morbidade e da mortalidade desta doença. A introdução e a disseminação do

1. Pneumologista do Grupo de Oncologia Torácica do HC I – INCA/MS – Rio de Janeiro.

uso de vacinas resultou em um dramático avanço na prevenção da doença, impedindo a piora funcional respiratória e reduzindo o número de mortes secundárias às infecções. As diretrizes atuais recomendam a vacinação para influenza anual para todos os pacientes com DPOC, bem como os demais grupos de risco.<sup>8</sup> O *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda que a vacina anti-pneumocócica seja administrada a todos os pacientes com, pelo menos, 65 anos, bem como aos pacientes mais jovens com doenças crônicas, inclusive a DPOC.<sup>9</sup>

## INFLUENZA

A influenza é uma doença febril, aguda e auto-limitada, causada por 2 tipos de vírus: influenza A e B. Ela afeta, em média, 5 a 20% da população americana a cada ano, causando entre 55.000 a 431.000 internações hospitalares, e entre 17.000 a 51.000 óbitos.<sup>10,11</sup>

Uma vez que a morbidade e a mortalidade da influenza são altas em pacientes com DPOC, a vacinação anti-gripal anual está recomendada para estes pacientes.<sup>8</sup> Estas recomendações estão baseadas principalmente em estudos observacionais. Um estudo com 150.000 pacientes idosos que receberam a vacina demonstrou uma redução de 32% nas hospitalizações por todas as intercorrências respiratórias e uma diminuição de 50% na mortalidade, comparado com os pacientes não vacinados.<sup>12,13</sup> No subgrupo dos pacientes idosos com DPOC, os vacinados internaram 52% menos e houve uma redução de 70% na mortalidade.<sup>14</sup>

O impacto da vacinação antigripal está claramente relacionado com a incidência de gripe entre os portadores de DPOC. Isto porque a gripe é a responsável por mais de 35% de todas as exacerbações da DPOC.<sup>15</sup>

Parece que a vacinação antigripal confere significativa proteção aos pacientes com DPOC. Revisão da Cochrane, incluindo 2469 pacientes com DPOC e vacinados, demonstrou uma redução significativa nas exacerbações agudas, com uma eficácia de mais de 60%.<sup>12</sup>

A vacinação antigripal não é somente eficaz na redução das exacerbações agudas, mas é uma intervenção altamente custo-efetiva. Estima-se que a vacinação antigripal está associada a uma redução nos custos com os cuidados com a saúde da ordem de, pelo menos, U\$171 por ano, por pessoa de alto risco vacinada.<sup>13</sup>

## PNEUMOCOCOS

O *Streptococcus pneumoniae*, também conhecido como pneumococo, é um coco Gram positivo encapsulado que coloniza a nasofaringe de crianças e adultos saudáveis. O pneumococo é transmitido de pessoa a pessoa, como resultado de um extenso e próximo contato. Indivíduos com depleção do sistema imunológico, congênita ou adquirida, são particularmente suscetíveis às infecções pneumocócicas. Estas infecções podem se apresentar sob a forma de diferentes

síndromes clínicas, incluindo doenças localizadas, como a otite média, sinusite, pneumonia, empiema, ou doenças mais graves, como bacteremia, meningite, peritonite, artrite séptica, osteomielite e, mais raramente, endocardite e pericardite.

Como resultado da obstrução crônica da via respiratória, pacientes com DPOC estão predispostos a desenvolverem infecção e outras complicações, devido aos pneumococos. Pacientes com DPOC, quase sempre, desenvolvem colonização do trato respiratório inferior com bactérias, incluindo o *S. pneumoniae*. Estes pacientes também desenvolvem exacerbações agudas de repetição e, freqüentemente, necessitam do uso de corticóides inalados e/ou orais, que diminuem a resposta imunológica e facilitam a infecção pneumocócica. Portanto, não é de se surpreender que o pneumococo é o microorganismo mais comumente isolado entre os pacientes com DPOC que desenvolvem exacerbação aguda e pneumonia.<sup>18</sup>

Alguns estudos clínicos demonstraram resultados conflitantes com respeito à utilidade da vacinação antipneumocócica em pacientes com DPOC.<sup>18</sup> Estudos observacionais demonstraram forte evidência de que a vacina pneumocócica protege indivíduos saudáveis contra as doenças pneumocócicas invasivas, como a bacteremia. Outros estudos evidenciaram que a vacina pneumocócica é capaz de proteger pacientes idosos portadores de DPOC. Estudo de Jackson e col.,<sup>19</sup> com 47.365 pacientes idosos, 10% deles com doença pulmonar crônica, mostra que a vacinação pneumocócica resultou em um redução de 44% na bacteremia pneumocócica. Nichol *et al.*,<sup>20</sup> em um estudo com 1898 pacientes idosos com doença pulmonar crônica, constataram que a vacinação pneumocócica resultou em uma redução de 43% nas hospitalizações por pneumonia e 29% de redução na mortalidade. Por isso, a vacinação pneumocócica é atualmente recomendada, por diferentes diretrizes, como parte da rotina no manejo dos pacientes portadores de DPOC.<sup>21,22</sup> Apesar destas evidências, alguns estudos ainda apresentam resultados conflitantes. Uma revisão sistemática da Cochrane não demonstrou evidência estatisticamente significativa que sugerisse que a vacinação pneumocócica prevenisse as exacerbações agudas ou pneumonias em indivíduos com DPOC.<sup>23</sup>

## VACINA ANTIGRIPAL + ANTIPNEUMOCÓCICA: EFEITO ADITIVO?

Estudos iniciais sugeriram que os benefícios da vacinação antigripal e antipneumocócica poderiam ser aditivos na prevenção das hospitalizações e óbitos em grupos de pacientes com DPOC com alto risco. Nichol *et al.*<sup>14</sup> demonstraram que a vacinação antigripal, isoladamente, estava associada a uma redução de 52% no risco de hospitalização por pneumonia e uma redução de 70% no risco de óbito. A vacinação antipneumocócica estava associada a uma diminuição no risco

de hospitalização por pneumonia que não foi significativa estatisticamente e a uma diminuição de 34% no risco de óbito. Entretanto, a vacinação com ambas as vacinas estava associada a uma redução de 63% no risco de hospitalização por pneumonia e uma redução de 81% no risco de óbito, quando comparado com os que não receberam nenhuma das duas vacinas.<sup>24</sup> Apesar disto, outros estudos são necessários para confirmar o efeito aditivo de ambas as vacinas na incidência das exacerbações agudas em pacientes com DPOC.

## CONCLUSÃO

A gripe e a pneumonia pneumocócica são as maiores causas de morbidade e mortalidade em pacientes com DPOC. A vacinação antigripal claramente reduz as exacerbações agudas da DPOC. Reduz, também, as hospitalizações e a mortalidade, entretanto,

estes dados ainda não são conclusivos. A vacinação antipneumocócica reduz a incidência da doença pneumocócica invasiva, mas ainda existem poucos trabalhos demonstrando, definitivamente, benefícios na saúde dos portadores de DPOC. A vacinação com ambas as vacinas produz um efeito aditivo nos resultados. A recomendação da vacinação antigripal e antipneumocócica para pacientes com DPOC tem evidência confirmada em um grande número de publicações e em diretrizes de diferentes associações médicas. Entretanto, os argumentos controversos a respeito do tema devam ser valorizados e adequadamente ponderados. Com os dados disponíveis, podemos inferir que, em função do grande número de óbitos secundários a infecção pneumocócica, mesmo um pequeno impacto das vacinas na redução da mortalidade resulta em benefícios para os vacinados.

## REFERÊNCIAS

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, ET AL. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
2. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease. *Nat Med* 1998;4:1241-3.
3. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000;117:55-95.
4. Ruckdeschel EA, Kirkham C, Lesse AJ, et al. Mining the *Moxarella catarrhalis* genome: identification of potential vaccine antigens expressed during human infection. *Infec Immun* 2008;76:1599-607.
5. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000. A state of the art review. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:336-63.
6. Cote C, Dordelly L, Celli B. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007;131:696-704.
7. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008;26:4284-9.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (acessado em junho de 2009).
9. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-24.
10. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
11. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289:179-86.
12. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002733.
13. Nichol KL, Wuorenma J, von Stenberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-76.
14. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
15. Howells CHL, Tyler LE. Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. *Lancet* 1961;30:1428-32.
16. Musher DM. How contagious are common respiratory infections? *N Engl J Med* 2003;348:1256-66.
17. Sehti S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000;117:2865-2915.
18. Scheinken JG, Nahm MH, Dransfield MT. Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. *Chest* 2008;133:767-74.
19. Jackson LA, Neuzil KM, Yu P, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
20. Nichol KL, Baken L, Worenma J, et al. the health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.
21. Balter MS, Hyland RH, Low DE, et al. Recommendations on the management of chronic bronchitis. *CMAJ* 1994;151:7-23.
22. National Collaborating Center for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59:1-232.
23. Granger R, Walters J, Poole PJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001390.
24. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999;17:S91-S93.