

<b>Atualização</b>
--------------------

## Vacina pneumocócica: histórico, indicações clássicas e efeitos indiretos.

Anti-pneumococcal vaccine: description, classic indications and indirect effect.

Gislene Rosa Feldman Moretti<sup>1</sup>, Jaqueline Locks Pereira<sup>1</sup>, Thiago Mamôru Sakae<sup>2</sup>, Rosemeri Maurici da Silva<sup>3</sup>.

### RESUMO

A infecção por *Streptococcus pneumoniae* é uma das principais causas de doença em crianças, idosos, imunodeficientes e portadores de doença crônica. Devido à grande frequência e importância das doenças causadas por pneumococos, desde o início do século existem tentativas de se prevenir a doença através da utilização de soros e vacinas. Atualmente, observa-se uma crescente resistência bacteriana do pneumococo às penicilinas, cefalosporinas e macrolídeos, o que impõe, cada vez mais, a necessidade da vacinação contra os diversos sorotipos do microorganismo. O presente artigo revisa os principais resultados, em relação à efetividade da vacina pneumocócica, obtidos nos estudos, bem como as principais indicações da vacina preconizadas por protocolos nacionais e internacionais. Foi realizada uma extensa revisão bibliográfica utilizando os sites de pesquisa: Medline, Scielo e Cochrane. A pesquisa incluiu somente artigos compreendidos no período de janeiro de 1996 a agosto de 2006. A partir de 1983, foi aprovada uma nova vacina contendo 23 sorotipos de pneumococos. Essa vacina proporciona uma cobertura contra 88% das cepas identificadas nos EUA como causadoras de bacteremia, meningite e otite média aguda em adultos. A efetividade desta em prevenir pneumonia é incerta, mas ela é definitivamente eficaz e custo-efetiva na prevenção de doença pneumocócica invasiva em indivíduos jovens e saudáveis, sendo a eficácia questionável em idosos e indivíduos com condições médicas que os qualificam como alto risco. O benefício potencialmente mais importante dessa vacina talvez seja a prevenção da colonização e infecção pelos sorotipos estreitamente associados à resistência aos antibióticos.

**Descritores:** vacina antipneumocócica, infecções pneumocócicas, indicações, análise custo-benefício.

### ABSTRACT

The infection for *Streptococcus pneumoniae* is one of the main causes of illness in children, aged, immunodeficients and patients with chronic illness. Due to great frequency and importance of the illnesses caused by pneumococcus, since the beginning of the century attempts to preventing the illness through the use of serum and vaccines exist. Currently one observes an increasing bacterial resistance of pneumococcus to penicillins, cephalosporins and macrolides, what it imposes each time more the necessity of the vaccination against the diverse serotypes of the microorganism. To revise the main results in relation to effectiveness of the anti-pneumococcal vaccine obtained in studies, as well as main indications of the vaccine praised by national and international protocols. An extensive bibliographical revision was carried through using the sites of research: Medline, Scielo and Cochrane. The research only included articles understood in the period of January of 1996 the August of 2006. From 1983 a new vaccine was approved contends 23 serotypes of pneumococcus. This vaccine provides a covering against 88% of strains identified in U.S.A. as causing of bacteremia, meningitis and acute otitis media in adults. The effectiveness of this in preventing pneumonia is uncertain, but it is definitively efficient and cost-effective in the prevention of invasive pneumococcal illness in healthful young people, being the effectiveness questionable in aged and individuals with medical conditions considered as high risk. Perhaps benefit potentially more important of this vaccine is the prevention of the settling and infection for the serotypes narrowly associates to the resistance to antibiotics.

**Keywords:** anti-pneumococcal vaccine, pneumococcal infections, indications, cost-benefit analysis.

1. Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

2. Professor da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Mestre em Saúde Pública (Epidemiologia) pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Doutorando em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina.

3. Professora da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Doutora em Medicina (Pneumologia) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS). Trabalho realizado na Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). Não existe conflito de interesse.

**Endereço para correspondência:** Rosemeri Maurici da Silva. Rua Moçambique, 852, Rio Vermelho, CEP 88060-415, Florianópolis, SC, Brasil, e-mail: rosemaurici@hotmail.com

Recebido em 30/07/2007 e aceito em 15/12/2007, após revisão.

## INTRODUÇÃO

A infecção por *Streptococcus pneumoniae* é uma das principais causas de doença em crianças, idosos, imunodeficientes e portadores de doença crônica.<sup>1,2</sup> O espectro de doenças causadas por pneumococo é bastante variado, incluindo infecção de via aérea superior, infecção do trato respiratório inferior, otite média, e infecções invasivas como bacteremia e meningite.<sup>1,3</sup>

Estima-se que a pneumonia pneumocócica cause aproximadamente 1 milhão de mortes em crianças menores de cinco anos, sendo a maioria dos casos oriundos de países em desenvolvimento.<sup>3</sup> A incidência de doença invasiva tem sido estimada em 15-30 casos, por 100.000 habitantes, por ano, em países desenvolvidos. O risco de doença invasiva aumenta com a idade, especialmente após os 65 anos, e é mais alto em pessoas com doença crônica.<sup>2</sup> Entre os adultos de todas as idades com bacteremia, 15 a 20% evoluem com óbito, sendo a mortalidade ainda maior em idosos e pessoas com outras doenças de base.<sup>3</sup>

Deste modo, a doença pneumocócica constitui-se em um problema de saúde pública mundial, problema esse agravado pelo número crescente de cepas resistentes a antibióticos comuns.<sup>2,3,4</sup> Até o momento, a vacinação é a única ferramenta disponível na prevenção de doenças causadas pelo *S. pneumoniae*, justificando a realização, nas últimas décadas, de vários estudos com o objetivo de avaliar a efetividade da vacina pneumocócica.<sup>3</sup>

O presente artigo revisa os principais resultados em relação à efetividade da vacina obtidos nesses estudos, bem como as principais indicações da vacina preconizadas por protocolos nacionais e internacionais.

## SURGIMENTO

Devido à grande freqüência e importância das doenças causadas por pneumococos, desde o início do século existem tentativas de se prevenir a doença, através da utilização de soros e vacinas.<sup>5,6,7</sup>

Com o advento do uso de antibióticos, especialmente da penicilina, que demonstrou excelente eficácia contra o *S. pneumoniae*, a vacina foi retirada do mercado.<sup>6</sup>

Atualmente observa-se uma crescente resistência bacteriana do pneumococo às penicilinas, cefalosporinas e macrolídeos, o que impõe cada vez mais a necessidade da vacinação contra os diversos sorotipos do microrganismo.

A despeito do uso de antimicrobianos, as doenças causadas por pneumococos continuaram a ter grande importância em todo o mundo, permanecendo entre as principais causas de mortalidade, em todas as faixas etárias. Assim, surgiu novamente o interesse na prevenção das infecções através da vacinação, tendo sido produzidas e testadas diversas vacinas, contendo um número variável de sorotipos.<sup>7,8,9</sup>

A partir de 1983, foi aprovada uma nova vacina contendo 23 sorotipos de pneumococos. Essa vacina proporciona uma cobertura contra 88% das cepas identificadas

nos EUA como causadoras de bacteremia, meningite e otite média aguda em adultos. Além disso, os anticorpos induzidos pelas cepas vacinais apresentam reatividade cruzada contra pneumococos de outras cepas, responsáveis por mais 8% dos casos de doença bacteriana.<sup>3,7</sup>

## EFICÁCIA

A vacina antipneumocócica utilizada atualmente tem mostrado eficácia em prevenir infecções pneumocócicas invasivas em pacientes imunocompetentes.<sup>2,3,10</sup>

Contém antígenos capsulares purificados (polisacarídeos) de 23 dos mais de 80 tipos diferentes de *S. pneumoniae* (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9U, 10, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). O antígeno polissacarídeo induz a formação de anticorpo tipo-específico, que aumenta a opsonização, a fagocitose e a destruição do pneumococo pelas células fagocíticas.<sup>11</sup> Os tipos componentes da vacina cobrem cerca de 85% dos sorotipos causadores de pneumonia e de doença pneumocócica invasiva na comunidade.<sup>12</sup> Estes 23 sorotipos estão freqüentemente associados a bacteremia, sendo responsáveis por aproximadamente 80% das infecções que ocorrem no paciente idoso.<sup>11</sup>

A eficácia da vacina pneumocócica é de cerca de 90% em prevenir bacteremia e pneumonia pneumocócica em adultos jovens, sem outra doença. Fatores que influenciam nos resultados incluem a idade do indivíduo, o estado de sua resposta imune, a presença ou ausência de doença de base e o nível de anticorpos pneumocócicos obtidos. A vacina parece ser mais eficaz em pessoas saudáveis, ainda havendo controvérsia com relação à eficácia nos idosos e naqueles com comorbidades.<sup>13</sup>

A doença pneumocócica invasiva está associada à elevada mortalidade no paciente idoso. Embora a vacina provavelmente confira proteção limitada contra pneumonia neste grupo etário, ela fornece, aproximadamente, 50-80% de proteção contra doença pneumocócica invasiva.<sup>11,13</sup>

Diversos estudos referem que, em pacientes com imunossupressão por doenças como leucemia, linfoma, tumores sólidos, deficiência congênita de imunoglobulinas, infecção por HIV ou em uso de terapia imunossupressora, ocorre pior resposta à vacinação.<sup>3,4,10,11,13,14</sup>

## TIPOS E SOROTIPOS COBERTOS

A vacina pneumocócica licenciada nos EUA atualmente é composta de sacarídeos dos antígenos capsulares dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F de *S. pneumoniae*, conjugados, individualmente, com a proteína diftérica CRM197.<sup>15</sup>

Os sete sorotipos prevalentes, em ordem decrescente de freqüência, foram os seguintes: 19F, 6A, 6B, 18C, 23F, 9V e 14. Com exceção do sorotipo 6A, todos os outros estão incluídos na vacina heptavalente conjugada disponível atualmente. Como os sorotipos 6A e 6B são geneticamente relacionados, havendo resposta imunológica cruzada entre eles, pode-se dizer que os sete sorotipos

tipos prevalentes no presente estudo estão incluídos na vacina heptavalente conjugada.<sup>15</sup>

Um obstáculo à proposta de cobertura da vacina é a existência de 90 sorotipos de *S. pneumoniae*, sendo vários os sorotipos que causam doença.<sup>16</sup> Não parece que seja possível incluir um grande número de antígenos em uma vacina conjugada, o que significa que os indivíduos vacinados continuariam suscetíveis aos sorotipos não incluídos.<sup>17</sup>

Dessa forma, considerando-se a vacina conjugada heptavalente disponível atualmente no Brasil, a cobertura vacinal, com relação aos sorotipos mais freqüentemente encontrados, pode ser estimada em 63%, muito próximo aos 59,3% estimados por Brandileone e colaboradores, em relação a cepas causadoras de doença invasiva.<sup>18</sup>

O perfil de sorotipos prevalentes difere de uma região para outra, e a imunidade induzida aparentemente é sorotipo-específica.<sup>19</sup> Portanto, para o amplo uso da vacina pneumocócica conjugada, é necessário o adequado conhecimento da distribuição dos sorotipos prevalentes em cada região, assim como é necessário conhecer-se a suscetibilidade do pneumococo aos antimicrobianos, para a escolha correta dos esquemas terapêuticos.<sup>18,19</sup>

No estudo conduzido por Brandileone, o sorotipo 19F foi o mais freqüente, encontrado em 14,8% das amostras, sendo mais freqüentemente encontrado em crianças.<sup>18</sup> Este fenômeno acontece porque a resposta imunológica aos diferentes antígenos polissacarídicos capsulares varia de acordo com a idade.<sup>18,20</sup> O sorotipo 19F é também um dos que mais apresenta resistência à penicilina, talvez pelo fato de ser um dos mais prevalentes em crianças e, conseqüentemente, um dos mais comumente expostos à pressão seletiva pelo uso contínuo ou repetitivo de antibióticos.<sup>20</sup>

## IMUNOLOGIA RELACIONADA À VACINA

A fagocitose dos pneumococos é facilitada quando essas bactérias são opsonizadas, e a opsonização adequada requer a ativação do complemento.<sup>3,9</sup> A recuperação das doenças pneumocócicas depende da produção de anticorpos que agem como opsoninas, aumentando a fagocitose e determinando a morte das bactérias.<sup>3,9</sup> A maior parte das infecções graves é observada em crianças com menos de dois anos de idade, em indivíduos com asplenia anatômica ou funcional, em idosos ou imunodeprimidos. Pacientes com doenças cardíacas ou pulmonares crônicas, *diabetes mellitus* e cirrose, também apresentam maior risco.<sup>3,8,9,13</sup>

## INDICAÇÕES

As indicações formais para o uso da vacina antipneumocócica seguem algumas diretrizes, de acordo com os grupos de risco.

O Grupo 1, de maior risco, engloba doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, deficiência de imunoglobulina, lúpus eritematoso sistêmico, deficiência imunológica induzida por drogas, transplante renal, doença maligna hematológica, carcinoma, infecção por HIV e Aids.

No Grupo 2 estão esplenectomia ou disfunção esplênica, anemia falciforme e síndrome nefrótica. No Grupo 3 encontram-se *diabetes mellitus*, doença pulmonar crônica, doença cardíaca crônica, insuficiência renal crônica requerendo diálise, cirrose hepática e alcoolismo. No Grupo 4, o de menor risco, a indicação é para os idosos (60 anos ou mais).<sup>21</sup>

Em caso de esplenectomia, recomenda-se que a vacina seja aplicada, pelo menos, 2 semanas antes do procedimento cirúrgico. O intervalo entre o uso da vacina e de terapia imunossupressora deve ser o mais longo possível.<sup>22</sup>

Em relação aos indivíduos com asplenia, como a proteção conferida pela vacina não é completa, pois só contém 23 sorotipos, e a resposta não é homogênea para todos eles, recomenda-se associar a vacinação ao uso profilático de antibióticos.<sup>21</sup>

A vacina é recomendada particularmente nos idosos: 1) institucionalizados, nos quais é maior a incidência dessa infecção; 2) portadores de doenças crônicas, como *diabetes mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, cirrose hepática; e 3) naqueles com infecções recorrentes. A vacina também é indicada nos pacientes considerados em risco, particularmente em imunocomprometidos, incluindo aqueles com insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica e transplantados renais, assim como em adultos jovens que recentemente começaram a beber grandes quantidades de álcool ou tiveram o diagnóstico de *diabetes mellitus*.<sup>21</sup>

Em crianças, a prevalência de doença pneumocócica é maior nos dois primeiros anos de vida, idade em que a vacina pneumocócica polissacarídica não é eficaz. A conjugação dos antígenos polissacarídicos capsulares com proteínas pode melhorar a imunogenicidade da vacina em crianças menores de dois anos, por permitir uma resposta imunológica do tipo T-dependente.<sup>15</sup> Isso se deve ao fato de as crianças com menos de dois anos terem uma menor capacidade de resposta aos antígenos polissacarídicos e, portanto, uma menor opsonização. Após os 24 meses, observa-se um aumento na produção de anticorpos e uma redução do risco de doenças graves por pneumococo.<sup>20,23</sup>

Sabe-se que os antígenos polissacarídicos são pouco imunogênicos em crianças com menos de dois anos, pois são processados como antígenos T-independentes. A resposta de crianças de baixa idade aos antígenos polissacarídicos é fraca, havendo baixa produção de anticorpos, queda rápida dos níveis séricos e ausência de memória imunológica. Portanto, a vacina só deve ser aplicada após os 24 meses.<sup>15,20,23</sup>

## NÚMERO E TEMPO PARA REFORÇOS

O Comitê Assessor em Práticas de Imunização dos Estados Unidos – ACIP – recomenda que os adultos recebam uma dose de reforço 6 anos após a dose inicial, enquanto que a Organização Mundial da Saúde recomenda a revacinação dez anos após a primeira dose.<sup>3</sup> A

vacina antipneumocócica é aplicada somente uma vez, com algumas exceções. Revacinação com intervalo menor que 5 anos pode causar reações graves, não sendo recomendada, a não ser nos indivíduos de alto risco após 6 anos de intervalo.<sup>11</sup>

Crianças com menos de 10 anos de idade e indivíduos imunodeprimidos apresentam queda mais precoce de anticorpos e devem ser revacinados mais cedo, três a cinco anos após a vacinação inicial. Não se recomenda reimunização antes de um ano da dose inicial, pois indivíduos com altos níveis de anticorpos, ao serem revacinados, apresentam maiores índices de efeitos colaterais.<sup>3,21</sup>

Candidatos à revacinação incluem os que apresentam alto risco de infecção pneumocócica fatal: pacientes com disfunção esplênica que receberam previamente a vacina com 14 sorotipos, aqueles com declínio acelerado nos títulos de anticorpos, com insuficiência renal, nefrose ou receptores de transplantes. Os indivíduos com 65 anos ou mais devem ser revacinados, se foram vacinados previamente há mais de 5 anos e tinham menos que 65 anos quando receberam a primeira dose. Estudos clínicos e sorológicos sugerem que a proteção induzida pela vacina declina após 3 a 5 anos, levantando a questão da revacinação de rotina.<sup>3,21</sup>

#### **EFEITOS COLATERAIS**

Geralmente são leves, consistindo em eritema, edema ou dor no local da aplicação, com duração de 24 a 48 horas. Febre, geralmente baixa, astenia, cefaléia, mialgia e reações locais mais importantes ocorrem em menos de 1% dos casos, e cedem nas primeiras 24 horas.<sup>3,24</sup> Na revacinação, observam-se reações mais importantes, em até 50% dos casos. Reações sistêmicas graves, como anafilaxia, são extremamente raras. Por se tratar de uma vacina pouco reatogênica, pode ser aplicada simultaneamente com outras vacinas, em locais separados.<sup>3,7</sup> Deve-se retardar a imunização, se possível, em casos de febre, doença aguda e recaída de doença crônica, até sua recuperação.<sup>3,7,24</sup>

#### **CONTRA INDICAÇÕES**

Contra-indicações ao uso da vacina incluem hipersensibilidade progressiva ou história de alergia aos componentes da mesma; doença respiratória ou infecção aguda; gravidez e crianças menores de 2 anos de idade.<sup>15</sup>

Indivíduos com doença de Hodgkin devem receber a vacina, no mínimo, 10 dias ou, de preferência, 14 dias antes de iniciar o tratamento quimioterápico, pois é pouco eficaz quando aplicada após o início da terapia imunossupressora.<sup>15</sup> Após o término da quimioterapia, recomenda-se aguardar, no mínimo, 3 a 4 meses para vacinar os indivíduos não imunes.<sup>15,21</sup>

#### **PNEUMONIA PNEUMOCÓCICA**

Recentemente foi publicada uma metanálise de treze estudos prospectivos randomizados, comparando grupos que receberam a vacina pneumocócica polissacarídea, de qualquer valência, com placebo ou grupos não vacinados.<sup>25</sup> A efetividade da vacina em prevenir pneumonia por todas as causas em imunocompetentes foi de 44% (IC95% de 0,47 a 0,66). Considerando-se apenas os casos de pneumonia pneumocócica, a efetividade foi de 84% (IC de 0,11 a 0,23). Houve também uma redução de 30% na mortalidade por pneumonia no grupo de imunocompetentes tratados. Em idosos e pacientes de alto risco, a vacina não mostrou benefício na prevenção de pneumonia, no risco de bacteremia e na redução da mortalidade.

Outra metanálise, envolvendo nove estudos randomizados conduzidos em adultos imunizados com vacina 12 ou 17 valente, chegou a conclusões semelhantes. A vacina pneumocócica reduziu, significativamente, o risco de pneumonia pneumocócica apenas em populações de baixo risco, como pacientes abaixo de 55 anos e sem doença crônica ou imunodepressão.<sup>13</sup>

A inconsistência entre a falta de eficácia da vacina em idosos e pacientes de alto risco e as recomendações universais para seu uso tem motivado a publicação de vários trabalhos testando-a nesses grupos.

Os resultados apontados têm sido conflitantes. Diferenças metodológicas, em relação à população de estudo, o uso de placebo e o tipo de placebo escolhido, dificultam a comparação dos resultados.<sup>3</sup> Jackson e colaboradores, em estudo envolvendo, aproximadamente, 47000 pessoas acima de 65 anos não verificaram alteração no risco de adquirir pneumonia comunitária após o uso da vacina. Entretanto, houve uma diminuição de 44% (IC 95% de 0,33 a 0,93) no risco de bacteremia na população vacinada.<sup>24</sup> Ortqvist e colaboradores, em estudo randomizado, placebo controlado e cego, envolvendo 693 pessoas com idade entre 50 e 85 anos e com história prévia de admissão hospitalar por pneumonia comunitária, não demonstraram nenhuma diferença na incidência de pneumonia por todas as causas e pneumonia pneumocócica, entre o grupo vacinado e não vacinado, durante um seguimento de aproximadamente 800 pessoas – ano.<sup>10</sup> Outros estudos também falharam em demonstrar uma redução no risco de pneumonia no grupo vacinado.<sup>13,26</sup>

**DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA**

Ao contrário do que ocorre em relação à pneumonia, há forte evidência da efetividade da vacina polissacarídea em prevenir doença pneumocócica invasiva. A proteção conferida tem variado entre 56 a 84%.<sup>2</sup> Em adultos jovens de várias idades, estudos prospectivos usando vacina 13 e 14 valente, feitos durante os anos 70 na África do Sul e Papua Nova Guiné, mostraram aproximadamente 80% de efetividade na prevenção de bacteremia, acompanhada ou não de pneumonia.<sup>3</sup>

#### **DOENÇA PNEUMOCÓCICA INVASIVA**

Em pacientes com Aids, o *S. pneumoniae* é o patógeno bacteriano mais comumente identificado como causa de pneumonia, sendo o risco de bacteremia 10 a 100 vezes maior nesses pacientes.<sup>3</sup> Resultados conflitantes

tes têm sido obtidos a respeito da imunogenicidade da vacina polissacarídea em pacientes infectados pelo HIV.<sup>3</sup>

Dominguez e colaboradores, estudando a efetividade da vacina pneumocócica em prevenir doença invasiva em pacientes acima de 65 anos, concluíram que a vacina teve uma eficácia de 76% (IC95% de 51% a 85%) em pacientes imunocompetentes, resultados semelhantes aos encontrados por Shapiro e Clemens (77%) e Sims e colaboradores (70%). A vacina não se mostrou eficaz em imunossuprimidos.<sup>14,27,28</sup>

### OTITE MÉDIA

Uma revisão da Cochrane a respeito do efeito da vacina polissacarídea em crianças demonstrou uma proteção de 10% para otite média aguda.<sup>1</sup>

### VACINA CONJUGADA

A vacina conjugada heptavalente (PCV-7) promove uma redução na colonização orofaríngea por sorotipos de pneumococo contidos na sua formulação em crianças vacinadas.<sup>3,29</sup> Esse fato em repercutido positivamente no meio científico, haja visto que os sorotipos mais freqüentemente associados à resistência aos antibióticos são contemplados pela vacina.<sup>3,30,31</sup> Entretanto, em substituição àqueles, tem sido observada uma maior freqüência de colonização e doença por novos sorotipos não contidos na vacina, trazendo a preocupação de que possa ocorrer maior número de casos de infecção por esses agentes.<sup>3,31,32</sup> Em estudo envolvendo 38000 crianças, após a administração de PCV-7 praticamente não ocorreram novos casos de meningite e pneumonia bacterêmica atribuídos aos sorotipos contidos na mesma.<sup>33</sup> Desde a introdução da vacina PCV 7, em 2000, a freqüência de doença pneumocócica invasiva por sorotipos da vacina em crianças abaixo de cinco anos de idade tem declinado em 94%.<sup>34</sup>

A vacina conjugada tem sido capaz de induzir resposta em crianças imunocomprometidas infectadas pelo HIV e em crianças mais velhas com infecção recorrente, sem resposta à vacina polissacarídea 23 valente.<sup>3</sup>

Estudo finlandês duplo cego randomizado, envolvendo 1662 indivíduos, evidenciou uma redução de 6% nos casos de otite em crianças que receberam a vacina pneumocócica conjugada, em relação às que não receberam.<sup>35</sup> Para os casos de otite média aguda confirmados por cultura, a redução foi de 34% (IC 95% entre 21 e 45%) e no número de episódios por sorotipos relacionados à vacina, a redução foi de 57% (IC 95% entre 44 e 67%). A redução de 6% para todos os casos de otite, embora não estatisticamente significativa, foi a mesma observada no número de episódios de otite clínica em estudo realizado na Califórnia envolvendo 380000 mil crianças.<sup>33</sup>

Whitney e colaboradores, em estudo analisando 13568 casos de doença pneumocócica invasiva no período entre 1998 e 2001, encontraram uma queda na incidência de doença invasiva de 24,3 casos por 100000 pessoas, em 1998 e 1999, para 17,3 casos por 100.000, em

2001.<sup>31</sup> O maior declínio foi observado em crianças abaixo de dois anos. Nesse grupo, houve um decréscimo de 69% na incidência de doença invasiva por pneumococo após a introdução da vacina. Além disso, a freqüência de doença causada por cepas não suscetíveis à penicilina foi 35% mais baixa em 2001, em relação a 1999. A freqüência de doença também caiu entre pessoas para as quais a vacina não é recomendada, provavelmente devido à diminuição na transmissão do pneumococo por crianças vacinadas.

### CUSTO-BENEFÍCIO

Os estudos internacionais têm evidenciado que a vacinação de rotina de crianças contra o *Streptococcus pneumoniae* precisa de investimento substancial pelos governantes e organizações beneficentes.<sup>36,37,38</sup>

Um estudo recentemente publicado na revista *The Lancet* incorporou dados em uma análise econômica de vacinação pneumocócica de crianças em países elegíveis para suporte financeiro da Aliança Global para Vacinas e Imunização.<sup>38</sup> Foram utilizados dados publicados e não publicados para estimar a mortalidade infantil, a efetividade da vacina pneumocócica conjugada e as taxas de imunização. Supondo uma cobertura vacinal semelhante à da vacina tríplice bacteriana (difteria-tétano-coqueluche), a projeção é de serem evitadas 262000 mortes por ano, entre crianças de 3 a 29 meses de idade, nos 72 países em desenvolvimento estudados, evitando, assim, de 8 a 34 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life years - DALYs*), anualmente.<sup>38</sup>

O *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) do CDC recomenda que a vacina seja usada por todas as crianças entre 2 e 23 meses e pelas crianças entre 2 e 5 anos cujo risco para doença pneumocócica é aumentado – leucemias, HIV, outras imunodeficiências ou doenças crônicas debilitantes.<sup>38</sup>

Com um custo de vacina internacional entre um e cinco dólares por dose, a vacinação seria projetada para reduzir, substancialmente, a mortalidade infantil e a morbidade geral, apresentando um alto custo-benefício, até mesmo nos países mais pobres do mundo.<sup>36</sup>

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A efetividade da vacina polissacarídea 23 valente em prevenir pneumonia é incerta, mas ela é definitivamente eficaz e custo-efetiva na prevenção de doença pneumocócica invasiva em indivíduos jovens e saudáveis, sendo a eficácia questionável em idosos e indivíduos com condições médicas que os qualificam como alto risco.

Os resultados do uso da vacina conjugada em crianças menores de dois anos têm sido promissores para doença invasiva, pneumonia severa e otite média sorotipo específica. Talvez o benefício potencialmente mais importante dessa vacina seja a prevenção da colonização e infecção pelos sorotipos estreitamente associados à resistência aos antibióticos.

## REFERÊNCIAS:

1. Jefferson T, Demicheli V. Polysaccharide pneumococcal vaccines. *BMJ* 2002;325: 292-3.
2. Tamblyn SE. Pneumococcal vaccine: overcoming barriers to use. *Can Med Assoc J* 1998;13: 158(1).
3. Örtqvist A. Pneumococcal vaccination: current and future issues. *Eur Respir J* 2001;18:184-95.
4. Klugman KP, Madhi A, Huelner RE, Kohberg R, Mbelle N, Pierce N et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349:1341-8.
5. Honkanen PO, Ma'kela PH. Pneumococcal vaccination in the elderly. *BioDrugs* 1999;12:19-25.
6. Romero-Steiner S, Musher DM, Cetron MS, Pais LB, Groover JE, Fiore AE, et al. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis* 1999;29:281-8.
7. Hansaman D, Glasgow H, Sturt J, Devitt L, Douglas R. Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from man. *N Engl J Med* 1971;284:175-7.
8. Requejo HIZ. Polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine: a review of literature. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1993;48(3):130-8.
9. Dennehy PH, Jost EE, Peter G. Active immunizing agents. In: Feigin RD & Cherry JD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1992. p.2231.
10. Örtqvist A, Hedlund J, Burnan LA. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998;351:399-403.
11. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
12. Hager HL, Woolley TW, Berk SL. Review of recent pneumococcal infections with attention to vaccine and non vaccine serotypes. *Rev Infect Dis* 1991;12:267.
13. Fine MJ, Smith M, Carson C, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-77.
14. Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infection. *Ann Intern Med* 1984;101:325-30.
15. Lucarevski BR, Baldacci ER, Bricks LF, Bertolli CJ, Teixeira LM, Mendes CMF et al. Colonização de orofaringe por *Streptococcus pneumoniae* em crianças de creches municipais de Taubaté-SP: correlação entre os principais sorotipos e a vacina pneumocócica conjugada heptavalente. *J Pediatr* 2003;79(3):215-20.
16. Woolfson A, Huebner R, Wasas A, Chola S, Godfrey-Faussett P, Klugman K. Nasopharyngeal carriage of community-acquired, antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Zambian paediatric population. *Bull World Health Organ* 1997;75(5):453-62.
17. Butler JC, Shapiro ED, Carlone GM. Pneumococcal vaccines: history, current status and future directions. *Am J Med* 1999;107(1A):69S-76S.
18. Brandileone MC, Vieira VS, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra ML, Bokermann S, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. *Microb Drug Resist* 1997;3:141-6.
19. Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF, Lipman HB, Schwartz B, Appleton MA, et al. Risk factors for carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis, Tennessee. *J Pediatr* 1996;128:757-64.
20. Klugman KP, Koornhof HJ. Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal isolates from cerebrospinal fluid or blood, 1979-1986. *J Infect Dis* 1988;158:959-64.
21. US Dept of Health and Human Services. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(RR-8):1-24.
22. Fedson DS. Adult immunization. Summary of the National Vaccine Advisory Committee Report. *JAMA* 1994;14:1133-7.
23. Feigin R & Byington C. Pneumococcal Infections In: Behrman RE - Nelson Textbook of Pediatrics, 14.ed, Philadelphia, W B Saunders Company 1992. p.710.
24. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
25. Moore Ra, Wiffen PJ, Lipsky AB. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta analysis of prospective trials. *BMC Family Practice* 2000 1: 1.
26. effectiveness in adults. *Vaccine* 2002;20:2166-73.
27. Dominguez A, Salleras L, Fedson DS, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia Spain: A case-control study. *CID* 2005; 40 (1 May).
28. Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WC, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988; 108:653-7.
29. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* 2002;185:927-36.
30. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:532-40.
31. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrinson LH, Bennett NM, Lynfield R et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348:1737-46.
32. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics* 2005;116:e408-e413.
33. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
34. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease in United States, 1998-2003. *MMWR World Mortal Wkly Rep* 2005;54:893-7.
35. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
36. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46(RR-8):1-24.
37. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman K. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1171-6.
38. Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet* 2007;369:389-96.
39. Calil KF, Cintra AL, Tregnaghi M. Vacinas e o trato respiratório - o que devemos saber? *J Pediatr* 2002;78(Supl 2):195-204.