

Vacina Contra o Pneumococo

Sociedade Brasileira de Pediatria

Elaboração Final: 24 de Junho de 2002

Autoria: Oselka G

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Busca na literatura de evidências científicas que recomendam procedimentos e efetividade da vacinação contra a pneumococo, acrescida de recomendações do Ministério da Saúde do Brasil e da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos ou séries de casos.
- D:** Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Esclarecer os procedimentos e as condutas relacionadas às indicações e contra-indicações da imunização contra o pneumococo.

VACINA POLISSACARÍDICA

COMPOSIÇÃO

A vacina polissacarídica, atualmente disponível, inclui os polissacarídeos purificados da cápsula de 23 sorotipos de pneumococo: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F, que representam 85% a 90% dos sorotipos responsáveis pela doença invasiva nos EUA e pouco mais de 80% no Brasil.

IMUNOGENICIDADE E EFICÁCIA

Em relação à vacina conjugada heptavalente, apresenta a vantagem de espectro amplo, mas tem a desvantagem de estimular resposta imune independente de células T, ou seja, são estimulados apenas linfócitos B; por isso, a resposta é de curta duração e não há indução de memória imunológica. Além disso, crianças com menos de dois anos de idade não respondem adequadamente.

Acima dos dois anos de idade, a vacina apresenta eficácia de 56% a 81% na prevenção de doença pneumocócica invasiva. A eficácia na prevenção de doença não bacterêmica, mesmo em alguns grupos de pessoas imunocompetentes, como idosos, não foi convincentemente demonstrada¹(D).

EVENTOS ADVERSOS

A vacina é geralmente bem tolerada. Cerca de metade das pessoas vacinadas apresentam reações locais, como dor, eritema e inchaço, que regredem em menos de 48 horas. Reações sistêmicas moderadas, como febre e mialgias, são raras.

INDICAÇÕES PARA O USO DA VACINA

A vacina é indicada para todas as pessoas com mais de 65 anos de idade. É indicada, também, para as pessoas entre 2 e 65 anos dos seguintes grupos, que apresentam risco aumentado de infecção pneumocócica grave²(D):

- **IMUNOCOMPETENTES:**
 - Com doenças crônicas, como doença cardiovascular (ex: insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia), doença pulmonar crônica (ex: doença pulmonar obstrutiva crônica ou enfisema, mas não asma), diabetes, alcoolismo, doença hepática crônica ou fístula liquóica;
 - Com asplenia anatômica ou funcional (ex: anemia falciforme).
- **IMUNODEPRIMIDOS:**
 - Com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (sintomáticos ou assintomáticos);
 - Com imunodeficiência congênita;
 - Com leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo ou outras neoplasias disseminadas;
 - Com insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica;
 - Após transplante de medula ou de órgãos sólidos;
 - Pelo uso de quimioterapia imunodepressora, inclusive corticóides por tempo prolongado.

Sempre que possível, a vacina deve ser aplicada pelo menos duas semanas antes da realização de esplenectomia eletiva ou do início de quimioterapia.

Revacinação não é indicada rotineiramente, entretanto revacinação, uma única vez, cinco anos após a dose inicial, é recomendada para os seguintes grupos:

- Pessoas com 65 anos de idade ou mais que foram vacinados há mais de cinco anos e tinham menos de 65 anos quando a primeira dose foi administrada;

- Pessoas com asplenia anatômica ou funcional, ou imunodeprimidas. As crianças desse grupo podem receber a dose de revacinação a partir de três anos após a dose inicial, caso esta dose tenha sido administrada com menos de sete anos de idade.

VACINA CONJUGA (7-VALENTE)

COMPOSIÇÃO

A vacina 7-valente, recentemente licenciada, contém os polissacarídes capsulares de sete sorotipos de pneumococos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), conjugados individualmente a uma variante não-tóxica da toxina diftérica, CRM 197 (CRM “cross-reacting – material”). Contém fosfato de alumínio como adjuvante, sendo destituído de timerosal ou outro conservante. Problemas de natureza técnica (bem como, eventualmente, de eventos adversos) impedem, no momento, a produção de vacinas conjugadas com 23 sorotipos.

Os sorotipos incluídos na vacina 7-valente foram responsáveis por 86% das bacteremias, 83% da meningites e 65% das otites médias agudas pneumocócicas em crianças com menos de seis anos de idade, no período 1978 a 1994, nos Estados Unidos.

No Brasil, os 15 sorotipos prevalentes em 1069 crianças com menos de seis anos de idade, no período de 1993 a 1998 com doença invasiva, principalmente meningite e pneumonia, foram: 14 (24,7%); 1 (10,3%); 6B (10,0%); 18C (7,9%); 5 (6,5%); 6A (5,4%); 23F (5,2%); 19F (4,5%); 9V (4,2%); 19A (3,2%); 3 (2,3%); 4 (1,6%); 10A (1,6%); 8 (1,4%); 7F (0,7%). Outros sorotipos respondem por apenas 10,5% dos casos³(C).

Comparando esses dados com os encontrados nos EUA, constata-se importante diferença: a cobertura oferecida pela vacina 7-valente seria de 63,5%, devido a importante participação dos sorotipos 1 e 5, que por não serem relevantes nos EUA, não foram incluídos na vacina.

IMUNOGENICIDADE E EFICÁCIA

O estudo de eficácia⁴(A) que levou ao licenciamento da vacina 7-valente foi efetuado com 37.830 crianças saudáveis, divididas aleatoriamente para receber vacina 7-valente ou uma vacina controle, conjugada contra o meningococo C, aos 2, 4, 6, e 12 a 15 meses de idade. Em relação à doença pneumocócica invasiva por sorotipos presentes na vacina, o número de casos foi de 1 e 39 nas crianças que receberam pelo menos três doses, com eficácia de 97,4% (IC^{95%} = 82,7% a 99,9%), e de 3 e 49 nas parcialmente vacinadas, eficácia de 93,9% (IC^{95%} = 79,5% a 98,5%). A eficácia protetora em relação a todos os sorotipos, inclusive os não presentes na vacina, foi de 89,1% (IC^{95%} = 73,7% a 95,8%).

Entre as crianças que receberam pelo menos uma dose da vacina 7-valente, houve 11,4% (IC^{95%} = 1,3% a 20,5%) menos episódios de pneumonia diagnosticada clinicamente, independentemente de resultados de radiografias ou de cultura, 33% (IC^{95%} = 7,3% a 51,5%) menos episódios de pneumonia acompanhada de alterações radiológicas e 73,1% (IC^{95%} = 3% a 88,3%) menos episódios de pneumonia com evidências radiológicas de consolidação de 2,5 cm ou mais⁴(A).

Estudo finlandês, no qual o diagnóstico de otite média aguda era confirmado por punção

timpânica e cultura do material aspirado, comparou crianças vacinadas com vacina 7-valente ou com vacina contra a hepatite B (aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade)⁵(A). Foram investigados 2.596 episódios de otite média aguda, 357 dos quais devidos a sorotipos de pneumococo presentes na vacina. Houve 107 episódios no grupo vacinado e 250 no grupo controle, o que indica eficácia de 57% (IC^{95%} = 44% a 67%) na prevenção de otite média aguda por sorotipos vacinais. A eficácia protetora para pneumococos de qualquer sorotipo foi de 34% (IC^{95%} = 21% a 45%) e a eficácia contra qualquer etiologia foi de 6% (IC^{95%} = 14% a 16%), semelhante à encontrada no estudo americano.

EVENTOS ADVERSOS

A vacina 7-valente determinou incidência aceitável de eventos adversos quando administrada aos 2, 4, 6, e 12 a 15 meses de idade, simultaneamente com as outras vacinas recomendadas para esta faixa etária (tríplice, tríplice acelular, vacina oral ou injetável contra a poliomielite, Hib, hepatite B, sarampo, caxumba, rubéola). Reações moderadas, do tipo qualquer eritema com 2,4 cm ou mais, com ou sem dor, ocorreram no local da injeção em 4,9% a 6,1% das crianças após todas as doses, não se verificando aumento significativo na frequência ou gravidade das reações com qualquer das doses subsequentes na série⁴(A). Febre foi cerca de duas vezes mais freqüente nas crianças que receberam vacina 7-valente em comparação com as imunizadas com a vacina contra o meningococo C. Por outro lado, febre acima de 38°C e acima de 39°C (retal) ocorreu em 13% e 1,2%, respectivamente, de 727 crianças que receberam apenas a vacina

7-valente, sem uso associado de outras vacinas. Nesse grupo, irritabilidade (45,8%), sonolência (15,9%), sono agitado (21,2%), diminuição do apetite (18,3%), vômitos (6,3%) e diarreia (12,8%) foram também verificados.

Estudos com número limitado de crianças não mostram aumento de reações em crianças anteriormente vacinadas com a vacina polissacarídica 23-valente.

INDICAÇÕES PARA O USO DA VACINA

As recomendações para uso da vacina 7-valente são⁶⁻⁸(D):

- A mais importante envolve a vacinação rotineira de todas as crianças com menos de dois anos de idade (ver esquemas na Tabela 1);
- Crianças com idade entre 24 e 59 meses com risco elevado de infecção pneumocócica devido à doença de base devem ser vacinadas. Incluem-se nesse grupo:
 - Crianças com anemia falciforme ou outras hemoglobinopatias;
 - Crianças com asplenia anatômica ou funcional;
 - Crianças infectadas pelo HIV;
 - Crianças com doenças crônicas, inclusive doença cardíaca e pulmonar crônica (excluindo asma), diabetes, ou fístula líquórica;
 - Crianças com imunodepressão: doenças neoplásicas (ex: leucemia, linfoma, doença de Hodgkin); insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica; crianças recebendo quimioterapia imunodepressora (inclusive corticóides por tempo prolongado) e crianças que receberam transplante de órgão sólido.

Às crianças desse grupo que nunca receberam previamente vacina 7-valente ou a vacina polissacarídica 23-valente, recomenda-se duas doses de vacina 7-valente, com intervalo de seis a oito semanas, seguidas de uma dose única de vacina polissacarídica. Outra dose da vacina polissacarídica é recomendada três a cinco anos após a última dose.

Nas crianças que já receberam uma dose de vacina polissacarídica recomenda-se, também, duas doses da vacina 7-valente, com intervalo de seis a oito semanas. Uma dose adicional da vacina 23-valente deve ser aplicada três a cinco anos após a primeira.

- Além dos dois grupos anteriores, para os quais a vacina é formalmente indicada, outras crianças com idades entre 24 e 59 meses podem beneficiar-se da vacinação com vacina 7-valente, com prioridade para as seguintes:
 - Todas as crianças com idades entre 24 a 35 meses;
 - Crianças que frequentam creches.

O esquema de vacinação para esses grupos é também apresentando na Tabela 1.

Os dados atualmente disponíveis não permitem recomendar a substituição de vacina 23-valente pela vacina 7-valente em crianças com mais de 60 meses de idade e em adultos, embora não haja contra-indicações ao uso da vacina 7-valente em qualquer idade.

Tabela 1

Esquema recomendado para a vacina conjugada heptavalente contra os pneumococos em lactentes e crianças previamente não vacinadas, por idade

Idade na 1ª dose (meses)	Série primária	Dose adicional
2-6	3 doses, com intervalo de 2m*	1 dose, com 12-15m
7-11	2 doses, com intervalo de 2m*	1 dose, com 12-15m
12-23	2 doses, com intervalo de 2m+	————
24-59		
crianças saudáveis	1 dose	————
crianças com doenças de base ou imunodepressão	2 doses, com intervalo de 2m+	————

*Intervalo mínimo no 1º ano: 4 semanas

+Intervalo mínimo a partir do 2º ano de vida: 6 a 8 semanas

REFERÊNCIAS

1. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. Vaccines. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1999; P. 553-608.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997; 46(N^o RR-8): 1-24.
3. Brandileone MCC. Distribuição de sorotipos, resistência antimicrobiana e perfil molecular de *Streptococcus pneumoniae* isolado de doença invasiva no Brasil: 1993 a 1998. Tese. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1999.
4. 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. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:187-95.
5. 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.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106:362-6.
7. Overturf GD. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106:367-76.
8. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000; 49:1-35.