



ARTIGO DE REVISÃO

Vacinas e o trato respiratório – o que devemos saber?*Vaccination and the respiratory tract – what should we know?*Calil Kairalla Farhat¹, Otávio Augusto Leite Cintra², Miguel W. Tregnaghi³**Resumo**

Objetivo: o presente artigo tem por objetivo apresentar uma revisão acerca das principais vacinas utilizadas na população pediátrica, com impacto direto na prevenção dos processos infecciosos infantis do trato respiratório.

Fontes dos dados: foram analisadas informações de artigos publicados em revistas científicas nacionais e internacionais, selecionados por busca direta ou por pesquisa nas bases de dados Lilacs e Medline.

Síntese dos dados: o artigo foi estruturado em tópicos, apresentando questões relativas à imunização contra os patógenos frequentes do trato respiratório em humanos, como *Haemophilus influenza*, vírus influenza, vírus respiratório sincicial e *Streptococcus pneumoniae*.

Conclusões: a prevenção de doenças respiratórias, através de imunização, constitui-se numa das principais medidas para controle das infecções respiratórias. O acesso da população a estas novas vacinas, principalmente contra *Haemophilus influenza*, o que já ocorre há alguns anos com reconhecida eficácia, e agora contra o *Streptococcus pneumoniae* (vacina heptavalente) apontam para uma nova perspectiva, direcionada para o manejo da doença respiratória infantil. Em populações de risco, o controle da doença de etiologia viral através da imunização de forma ativa contra o vírus influenza, e de forma passiva para o vírus respiratório sincicial, também constituem medidas eficazes na redução da doença respiratória.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S195-S204: vacinas, Haemophilus influenza, vírus influenza, vírus respiratório sincicial, Streptococcus pneumoniae.

Introdução

É de todos conhecida a importância dos problemas infecciosos virais e bacterianos que acometem as vias

Abstract

Objective: this article aims at presenting a review of the main vaccines used in the pediatric population with direct impact on the prevention of infectious processes of the respiratory tract in children.

Sources: data from articles published in national and international scientific journals. The data were selected by means of direct search or search in the Lilacs and Medline databases.

Summary of the findings: this article was structured in topics, presenting issues related to immunization against frequent pathogens of the respiratory tract in human beings: *Haemophilus influenza*, influenza virus, respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae*.

Conclusions: the prevention of respiratory diseases through immunization is one of the main measures for the control of respiratory infection. These new vaccines, especially against *Haemophilus influenza*, have been available for some years with acknowledged efficacy. Now, the vaccine against *Streptococcus pneumoniae* (heptavalent vaccine) leads to a new perspective towards the management of respiratory diseases in children. In risk populations, the control of viral diseases through immunization, actively against the influenza virus and passively against the syncytial respiratory virus, is also an efficient measure to reduce respiratory disease.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S195-S204: vaccines, Haemophilus influenza, influenza virus, syncytial respiratory virus, Streptococcus pneumoniae.

aéreas superior e inferior. São estas infecções as que mais frequentemente comprometem o ser humano. Para o combate às infecções respiratórias agudas (IRA), são preconizadas duas medidas fundamentais, uma de natureza terapêutica (antimicrobianos) e outra de natureza profilática (imunização).

O uso de antimicrobianos tem sido pouco criterioso e, muitas vezes, inadequado e abusivo, o que vem favorecendo o crescimento e a expansão da resistência bacteriana aos

-
1. Professor Titular de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).
 2. Professor Assistente do Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FMRP - USP). Doutor em Pediatria pela FMRP-USP.
 3. Professor de Infectologia. Especialista em Infectologia Pediátrica. Diretor do Centro de Desenvolvimento de Projetos Avançados. Chefe do Departamento de Pediatria do Hospital Infantil de Córdoba, Argentina.

antibióticos. Quanto à prevenção, deve-se destacar o papel relevante desempenhado pelas vacinas no combate às infecções e suas complicações. Assim ocorreu com as vacinas contra difteria, coqueluche, e sarampo, entre outras.

Até o início dos anos 70, no século passado, o sarampo era uma das principais causas de óbito entre crianças menores de cinco anos, em nosso meio. Isso ocorria, principalmente, devido às complicações respiratórias da virose e também por conta de um sinergismo entre o vírus do sarampo e a desnutrição, que comprometia com maior frequência a população infantil brasileira. Hoje, graças ao PNI (Programa Nacional de Imunização), temos sob controle o sarampo, a difteria, a coqueluche e outras doenças.

Novos empregos de velhas vacinas e o emprego de novas vêm ampliando bastante o âmbito do controle das infecções, particularmente das IRAs.

De notoriedade histórica, devido à trágica pandemia de gripe ocorrida em 1918-1919, o vírus da influenza segue tendo importância universal, e sendo motivo de constante preocupação para a Organização Mundial de Saúde (OMS). É o único vírus respiratório para o qual se dispõe de vacinas. São vacinas de vírus inativados, inteiros ou divididos, e compostas de duas cepas do vírus influenza A e uma do influenza B¹, composição esta determinada pela prevalência dos vírus circulantes na comunidade.

Essas vacinas são indicadas anualmente, no outono, a partir dos seis meses de idade, às pessoas com risco aumentado de complicações devidas à infecção pelo vírus influenza¹, àquelas que possam transmitir influenza às de alto risco, como é o caso de pessoal da área de saúde, médicos, enfermeiras atendentes^{6,16,17}, idosos com mais de 65 anos, trabalhadores em indústrias, comércio ou de atividades em grupo^{5,15}. A vacina tem-se mostrado útil na proteção contra a doença e na diminuição da mortalidade, das internações hospitalares, das complicações pulmonares e de otite média^{7,10}. Duas fortes tendências atuais devem ser consideradas – a vacinação de crianças saudáveis, de seis meses a 23 meses de idade^{7,10,11}, e a de crianças e adolescentes saudáveis, quando for desejada^{1,8}.

O *Haemophilus influenzae* é importante agente causador de meningite, pneumonia, otite média aguda, sinusite, epiglotite e acomete, na sua maioria, crianças menores de cinco anos. As cepas capsuladas da bactéria são divididas em vários tipos, designados de a-f, sendo o mais importante o tipo b. O *H. influenzae* tipo b (Hib) é o responsável pela quase totalidade das infecções invasivas produzidas por esta bactéria. Já as cepas não capsuladas, não tipáveis, são responsáveis, principalmente, por otite média, sinusite e por pneumonias.

As vacinas conjugadas contra Hib fazem parte do calendário de vacinação do PNI desde 1999, podendo-se já notar uma queda acentuada do número de casos de meningite por este agente. Países com adequada cobertura vacinal, como a França, a Finlândia, o Uruguai e muitos outros, referem, praticamente, erradicação de meningite por Hib.

Não se dispõe de dados nacionais que possam mostrar o impacto da vacinação sobre as doenças respiratórias; entretanto, alguns dados de literatura sinalizam para um declínio importante dos casos de epiglotite^{9,14}, bem como de pneumonia^{12,14}.

Com relação ao vírus respiratório sincicial (VRS), deve-se mencionar sua extraordinária importância, por ser o principal agente causador de bronquiolite e pneumonias em lactentes. Não é disponível até o presente nenhuma vacina para o VRS, sendo que a infecção pode ser prevenida com imunoglobulina humana específica, ou com anticorpos monoclonais humanizados (palivizumab), como recomendado pela Academia Americana de Pediatria².

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), com cerca de 90 sorotipos identificados, é das principais bactérias que acometem o ser humano e responsável por grande parte das infecções adquiridas na comunidade, pneumonia, otite média, sinusite, meningite, peritonite e artrite. Para a prevenção das infecções pneumocócicas, dispõe-se de uma vacina composta de polissacaríde capsular de 23 sorotipos de pneumococos, que são responsáveis pela maioria dos quadros que acometem o homem. Esta vacina 23-valente tem indicações restritas para grupos de risco, mais propensos em contrair infecção pneumocócica, e para aqueles que, adquirindo a infecção, têm grande chance de desenvolver um quadro mais grave. Só pode ser utilizada a partir dos dois anos, pois é ineficaz para os menores de dois anos, faixa etária em que a infecção pneumocócica é mais frequente e grave.

Recentemente foi licenciada uma vacina antipneumocócica heptavalente, conjugada, que possibilita sua utilização a partir do segundo mês de vida³. Esta nova vacina revelou-se muito útil para a prevenção da doença invasiva e pneumonia, além de exibir algum impacto sobre otite média e suas conseqüências^{3,13}. Para o nosso meio, a vacina heptavalente proporciona cobertura de 63,5%, e de 90% para os sorotipos resistentes à penicilina. A nova vacina em estudo, 9-valente, contém os sete sorotipos da heptavalente e mais os sorotipos 1 e 5, muito frequentes em nosso meio. Seu uso entre nós daria cobertura de aproximadamente 80%⁴.

Enfim, existe muita esperança e grande expectativa com o desenvolvimento de novas vacinas que estão sendo estudadas, e algumas já prestes a surgir. Em breve teremos muitas novidades em vacinas contra influenza, contra pneumococo, contra vírus respiratório sincicial, que, certamente, devem resultar em grande benefício no combate às infecções respiratórias.

Imunização contra *Haemophilus influenzae*, vírus influenza e respiratório sincicial

As IRAs são a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo¹⁸. Segundo dados da OMS, estima-se um total de quatro milhões de óbitos, a cada ano, por IRA,

nos países em desenvolvimento, o que representa, aproximadamente, um óbito a cada sete segundos, em crianças menores de cinco anos de idade¹⁹. Desde 1987, a OMS vem empenhando esforços para o controle das IRAs, através de programas comunitários, vigilância epidemiológica e estímulo à prevenção pela vacinação, a exemplo da vacinação contra o sarampo e seu impacto na redução de mortalidade infantil²⁰.

Dentre os agentes etiológicos das IRAs, destacam-se os vírus e as bactérias, sendo os primeiros mais frequentes, e as segundas, associadas à maior mortalidade²¹. Diversos estudos epidemiológicos sobre a etiologia das IRAs foram realizados no mundo, constatando-se que os mesmos agentes etiológicos ocorrem nos países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimento, sendo diferente a mortalidade, significativamente maior nos países em desenvolvimento²². Nesse contexto, a implementação universal de medidas preventivas pode ser considerada, principalmente, através da vacinação²³.

A prevenção de doenças respiratórias através de imunização constitui-se em uma das principais medidas para o controle das IRAs, em virtude de sua elevada eficácia²³. Comentaremos, a seguir, o impacto da vacinação na prevenção de doenças respiratórias por *Haemophilus influenzae*, vírus influenza e vírus respiratório sincicial.

Vacina anti-*Haemophilus influenzae*

O *H. influenzae* é um coco-bacilo gram-negativo normalmente encontrado na flora do trato respiratório de seres humanos. Suas formas capsuladas, especialmente o *H. influenzae* do tipo b (Hib), podem ser responsáveis por doenças invasivas, como meningite, bacteremia, pneumonia, artrite, epiglote e outras²⁴. Nos países desenvolvidos, o Hib constituiu-se na principal etiologia das meningites²⁵. Nos países em desenvolvimento, como no continente africano, as infecções por Hib apresentam impacto significativo na etiologia das IRAs, sendo estimado como o agente de 20% das pneumonias em crianças na Gâmbia²⁶.

A pneumonia por Hib está associada à elevada morbidade e mortalidade, sendo mais frequente no primeiro ano de vida²⁶. A epiglote, outra doença grave causada pelo Hib, ocorre com maior frequência nas crianças de três a quatro anos de idade, sendo necessário manejo avançado das vias aéreas em todos os casos²⁷.

O *H. influenzae* é também agente de IRAs do trato respiratório superior, tal como sinusites, sendo um dos principais agentes etiológicos da otite média aguda (OMA)²⁸. Pode também estar associado a pneumonias, porém com quadro clínico e evolução diferente da observada nas pneumonias por Hib²⁸. Mesmo após o início da vacinação, a incidência de *H. influenzae* não do tipo b continua baixa, apesar de ter sido relatado aumento relativo de sua frequência, quando comparada àquela observada para o Hib²⁹.

Desde o desenvolvimento da vacina conjugada contra o Hib, a epidemiologia desta infecção mudou, sendo detectado o seu primeiro impacto, de forma mais significativa, na Finlândia, onde havia alta incidência de meningite por Hib³⁰. Esse fato ficou conhecido mundialmente por efeito Finlândia e, posteriormente, foi observado em todos os países nos quais a vacinação contra o Hib foi iniciada³¹.

O impacto da vacinação contra o Hib em relação às IRAs pode ser avaliado pela redução dos episódios de pneumonia e epiglote³². Muitas das pneumonias podem ser causadas por *H. influenzae* não do tipo b, para as quais a vacinação não teria efeito²⁹. Além desse fato, as diferenças da epidemiologia do Hib, nos países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimento, pode representar impacto mais significativo da vacinação contra Hib em relação às IRAs nos países em desenvolvimento³².

A incidência mundial das doenças invasivas por Hib na era pré-vacina era de 71/100.000, indicando um total de 445.000 casos por ano, com 108.500 óbitos. Se as pneumonias sem bacteremia forem incluídas, esses números elevam-se para 2,2 milhões, com aproximadamente 520.000 óbitos³¹. O impacto da vacinação contra Hib seria evidente na redução desses números; no entanto, estima-se que apenas 38.000 óbitos sejam prevenidos por ano, em virtude do uso restrito da vacina aos países desenvolvidos e a alguns países em desenvolvimento^{23,31}.

Em estudo realizado na Gâmbia, por Mulholland e colaboradores³³, a incidência de Hib como causa de pneumonia foi avaliada em estudo controlado do impacto da vacinação contra o Hib. Estes autores observaram, na população de crianças que recebeu a vacina contra Hib, uma redução de 100% dos casos de pneumonia por Hib, com confirmação bacteriológica e redução de 21,1% de casos apenas com confirmação radiológica.

Levine e colaboradores³⁴ avaliaram o impacto da vacinação contra Hib e a ocorrência de pneumonia em crianças no Chile. Estes autores demonstraram que a vacinação reduziu em cinco vezes os casos de pneumonia sem bacteremia, com uma proteção de 26% de qualquer forma de pneumonia, e de 22% para aquelas com consolidação alveolar ou efusão pleural.

Garpenholt e colaboradores³⁵ relataram redução na ocorrência de epiglote em crianças na Suécia. Na era pré-vacina a incidência de epiglote era de 20,9/100.000/ano, com redução para 0,9/100.000/ano após 10 anos de imunização rotineira contra Hib.

Desta forma, a vacinação contra o Hib constitui-se em um passo importante para a redução das IRAs graves que acometem o trato respiratório inferior. Este fato demonstra o impacto de medidas preventivas através da vacinação para o controle das IRAs, e consolida esta ação como medida eficaz, como já observado para a vacinação contra o sarampo. Esforços da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e OMS devem ser empenhados no intuito de

tornar a vacina contra o Hib disponível em todos os continentes, em especial nos países em desenvolvimento.

No Brasil, a vacinação contra o Hib vem sendo realizada rotineiramente, desde 1999, fazendo parte do Programa Nacional de Imunizações. Observa-se nítida redução dos casos de doença invasiva por Hib, medida principalmente pela redução da ocorrência de casos de meningite. A redução dos casos de pneumonia ainda não foi bem avaliada.

A prevenção de doenças respiratórias por vacinação é importante para todas as crianças e também para pacientes de risco. Pacientes esplenectomizados, portadores de imunodeficiências congênitas ou adquiridas, podem necessitar de novas doses da vacina contra o Hib, que pode ser realizada a cada cinco anos³⁶.

Vacina antivírus influenza

O vírus influenza, agente etiológico da gripe, é um vírus capsulado, com genoma RNA de fita simples segmentado, apresentando duas proteínas de superfície, hemaglutinina e neuraminidase, as quais estão relacionadas a sua fisiopatologia e à resposta imunológica do hospedeiro³⁷. Graças às características de seu RNA segmentado, este vírus pode sofrer variações antigênicas menores e maiores, permitindo, desta forma, sua ocorrência anual, com características epidêmicas bem definidas, podendo atingir proporções mundiais nas pandemias³⁷.

A epidemia de vírus influenza está associada a aumento da morbidade e mortalidade, bem como elevação do número de casos de pneumonia e de hospitalizações³⁸. Esses fatos são bem conhecidos nos idosos maiores de 60 anos de idade³⁹, bem como nas populações de risco para maior gravidade da infecção por influenza, definidas pelos portadores de doenças cardiopulmonares⁴⁰ e pacientes com imunossupressão⁴¹. Além destes, outras populações vêm sendo consideradas como de maior risco para complicações e hospitalizações nas epidemias de influenza, tais como gestantes e portadores de doenças metabólicas⁴².

Recentemente, o impacto da infecção por vírus influenza em crianças tem sido melhor avaliado. Neuzil e colaboradores⁴³ demonstraram maior taxa de hospitalização por problemas cardiopulmonares em crianças menores de 12 meses, durante as epidemias de influenza. As taxas de hospitalização apresentam relação inversa com a idade, sendo de 50/10.000 em crianças de seis a 12 meses, e de 4/10.000 para aquelas de cinco a 15 anos. Além disso, estes autores observaram aumento de 10 a 30% na utilização de antibióticos durante as epidemias de influenza, sendo estes utilizados para tratamento das complicações da gripe, especialmente a sinusite e a pneumonia.

Izurieta e colaboradores⁴⁴ também demonstraram maior taxa de hospitalização por doença respiratória em crianças pequenas durante a epidemia de influenza. Estes autores encontraram 193 a 231/100.000 pessoas-mês de taxa de hospitalização em crianças menores de dois anos de idade.

Os valores observados foram cerca de 12 vezes maiores do que aqueles encontrados para crianças sem condições de alto risco e foi semelhante àquele calculado para crianças de cinco a 17 anos, com condições de risco.

Desta forma, as crianças menores de um ano de idade podem ser consideradas como população de risco para maior gravidade da infecção por influenza e, portanto, consideradas para o emprego de medidas preventivas⁴³.

A vacina contra o vírus influenza é composta por vírus inativados, que podem ser inteiros ou fragmentados. Ela contém três cepas do vírus influenza, sendo dois influenza A, caracterizados por H1N1 e H3N2, e um influenza B. Esta vacina é produzida anualmente, com base nas recomendações da OMS, sendo que, atualmente, há uma recomendação específica para o hemisfério Norte e outra para o hemisfério Sul⁴⁵. A eficácia da vacina contra influenza é de 70 a 90% para a prevenção da infecção por este vírus; no entanto, o principal impacto da vacinação pode ser medido através da redução da morbidade por influenza nas populações saudáveis e nas de risco⁴⁶.

A vacinação contra influenza reduz as taxas de hospitalização nos idosos vacinados⁴⁷. Este fato decorre, principalmente, da redução do número de casos de pneumonia nesta população de alto risco⁴⁶. Tal fato também pode ser observado em portadores de doenças pulmonares crônicas que foram vacinados contra influenza⁴⁰. A recomendação atual para vacinação de populações de risco contra influenza contempla, além dos idosos, gestantes, portadores de doenças cardiopulmonares, incluindo a alergia respiratória, pacientes com imunossupressão, profissionais de saúde e aqueles que cuidam das populações de risco⁴².

A vacinação contra influenza também tem sido avaliada quanto à eficácia na redução de episódios de otite média aguda em crianças. Tanto a vacina inativada⁸ como a vacina de vírus atenuados, ainda não licenciada, têm-se mostrado efetivas na redução de OMA nos vacinados⁴⁸.

A vacinação contra o vírus influenza constitui-se em medida eficaz e com grande impacto epidemiológico na redução de doenças respiratórias, seja da gripe ou, principalmente, de suas complicações. Esses fatos foram bem documentados para populações de risco, no entanto, dados mais recentes apontam para o benefício mais ampliado da imunização contra influenza, sendo que a discussão atual deste tema reside no emprego da vacinação universal contra este agente.

Imunização passiva para vírus respiratório sincicial (VRS)

O VRS é o principal agente de IRA que acomete o trato respiratório inferior em crianças menores de um ano de idade, sendo o agente mais freqüente de pneumonia e bronquiolite em lactentes⁴⁹. O VRS é um vírus capsulado, com genoma RNA de fita simples, que apresenta duas glicoproteínas de superfície, denominadas de fusão (F) e de

adsorção (G), que estão relacionadas à infectividade do vírus e à resposta imunológica do hospedeiro⁵⁰. São conhecidos dois grupos principais do VRS, conhecidos como A e B, com vários subgrupos.

O VRS é tipicamente sazonal, ocorrendo nos meses de outono e inverno, nos países de clima temperado⁵¹. Esta característica também foi observada no Brasil, nas cidades do Rio de Janeiro⁵², São Paulo⁵³ e Ribeirão Preto⁵⁴, onde o período epidêmico do VRS acontece no primeiro semestre do ano, com variações nos meses de pico, conforme a localidade.

A epidemiologia do VRS é bem conhecida⁵¹. A frequência de infecção por VRS chega a 70% no primeiro ano de vida, e praticamente todas as crianças acima de dois anos de idade já tiveram contato com este vírus⁵⁵. Aproximadamente 30 a 40% das infecções primárias por VRS acometem o trato respiratório inferior, com taxa de hospitalização de uma em cada 100 crianças infectadas⁵⁶, totalizando 90.000 internações/ano nos Estados Unidos da América (EUA), o que representa cerca de 0,5% a 3,2% de internações naquele país⁵⁷. A reinfecção por VRS é freqüente, no entanto, os episódios subsequentes costumam ser menos severos⁵⁵.

Os principais fatores de risco para maior gravidade da infecção por VRS são prematuridade, doenças cardiopulmonares e imunossupressão⁵⁸. Nestes pacientes, há maior risco que o VRS acometa o trato respiratório inferior, evoluindo com maior gravidade, e com a necessidade de hospitalização para tratamento, muitas vezes em unidades de terapia intensiva (UTI). Em certos pacientes, a mortalidade pode ser muito elevada, como observado em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, nos quais a mortalidade da pneumonia por VRS pode chegar a 80%⁵⁹. Outros fatores de risco foram associados à maior gravidade da infecção por VRS, tais como exposição à fumaça de cigarro, desmame precoce, gemelaridade, idade inferior a seis meses, presença de irmãos em creche ou em idade escolar, baixo nível socioeconômico, raça negra e gênero masculino, porém estes fatores têm menor significância que os antes mencionados⁵⁸.

A prevenção da infecção por VRS é prioridade para o desenvolvimento de vacinas²³. No entanto, a experiência, na década de 60, com a vacina de VRS inativado pela formalina⁶⁰ retardou o desenvolvimento de uma vacina para este agente, sendo necessário melhor conhecimento da sua fisiopatologia. Atualmente, há pelo menos duas vacinas em ensaios clínicos, porém os resultados ainda não permitiram o seu desenvolvimento em larga escala⁶¹.

A resposta imunológica humoral contra o VRS foi associada à proteção de lactentes⁵⁶ e de adultos⁶², observando-se menor ocorrência de doença do trato respiratório inferior. Desde então, foram desenvolvidas tentativas de prevenção do VRS através de imunização passiva, sendo utilizadas imunoglobulina endovenosa padrão, específica e, mais recentemente, anticorpo monoclonal humanizado.

O principal estudo (*Prevent Study Group*) realizado com a imunoglobulina humana endovenosa, específica para o VRS (RSV-IVIG), demonstrou redução média de 41% na taxa de hospitalização em prematuros, com variações conforme a idade gestacional e a presença de doença pulmonar crônica⁶³. O anticorpo monoclonal humanizado, denominado palivizumab, também mostrou ser eficaz na redução das hospitalizações e admissões em UTI de crianças prematuras, com reduções de 55% e 57%, respectivamente, em estudo multicêntrico randomizado, controlado por placebo (*Impact-RSV Study Group*)⁶⁵. Com o palivizumab também foram observadas diferenças quanto à redução da taxa de hospitalização conforme a idade gestacional e a presença de doença pulmonar crônica. Com base nesses estudos, a Academia Americana de Pediatria recomendou, em 1999, a prevenção do VRS com imunização passiva, com preferência para o palivizumab, por ser de mais fácil administração e não ser hemoderivado, dentre outras características⁶⁵.

A prevenção do VRS com palivizumab deve ser realizada através de injeções intramusculares mensais, na dose de 15mg/kg, durante todo o período epidêmico do vírus. Isso acarreta custos elevados e, desta forma, a prevenção está indicada para os prematuros com maior risco de gravidade, quando da infecção por VRS. Foram estratificados os seguintes grupos de pacientes para receber o palivizumab, segundo a Academia Americana de Pediatria⁶⁵:

- crianças menores de dois anos, portadoras de doença pulmonar crônica, que necessitaram de terapêutica médica para a sua doença pulmonar, no período de até seis meses antes da estação do VRS;
- lactentes nascidos com idade gestacional de 32 semanas ou menos, com ou sem doença pulmonar crônica. Para lactentes com idade gestacional entre 29-32 semanas, a profilaxia está indicada até os seis meses de idade, e para aqueles com idade gestacional inferior a 29 semanas, a profilaxia deve ser ampliada para as crianças até 12 meses de idade;
- para os lactentes nascidos com idade gestacional entre 32 a 35 semanas, a indicação do palivizumab deverá ter como base a presença de fatores de risco adicionais, como os citados neste texto. Este fato decorre do grande número de lactentes incluídos nesta faixa de idade gestacional, implicando em relação custo-benefício mais desfavorável.

Para outros pacientes, como os portadores de doenças cardíacas, imunodeficiências, ou para o controle de surtos hospitalares, poderia haver benefício com a profilaxia com palivizumab; no entanto, ainda não há estudos controlados para estes grupos de pacientes. Para os lactentes portadores de cardiopatia congênita cianosante, o uso da RSV-IVIG foi associado a pior prognóstico pós-operatório, atribuído à alteração da viscosidade sanguínea; tal fato não deve ser esperado com o palivizumab. Lactentes com cardiopatias sem repercussão hemodinâmica significativa podem receber a profilaxia com palivizumab.

Os estudos pós-marketing do palivizumab demonstraram eficácia superior àquela observada nos ensaios clínicos⁶⁶. No entanto, a principal discussão sobre o palivizumab recai no aspecto da relação custo-benefício, em virtude do custo elevado da profilaxia através das administrações mensais do produto. Há vários estudos de farmacoeconomia sobre prevenção do vírus respiratório sincicial^{67,68}, no entanto, os estudos dependem muito da frequência de reinternações de prematuros após a alta do berçário/UTI, na qual podem ser observadas variações de 5 a 40%⁶⁹. Em um levantamento realizado em Ribeirão Preto, observou-se 16% de reinternações em prematuros, sendo que foram consideradas apenas as internações no Hospital das Clínicas (Cintra OAL, dados não publicados). Dessa forma, a utilização do palivizumab deverá ter como base as indicações antes listadas, o conhecimento da epidemiologia de cada localidade e a análise individual de cada caso, não se esquecendo das implicações éticas que podem decorrer da não indicação, ou não discussão da utilização da profilaxia com os pais dos prematuros.

Imunização contra *Streptococcus pneumoniae*

As infecções respiratórias incluem um importante número de apresentações clínicas, com diversas etiologias e severidade variada. Estas infecções acompanham o homem desde seu aparecimento na terra. Existem evidências de infecção respiratória em múmias egípcias, com idade de 1.250 a 1.000 anos AC, mas as primeiras descrições e indicações terapêuticas foram feitas por Hipócrates. No século XIX, foram realizados os primeiros avanços acerca de aspectos clínicos, anatomopatológicos, no reconhecimento dos primeiros agentes etiológicos, mas somente durante o século passado, aconteceram fatos que modificaram o prognóstico de muitas dessas infecções⁷⁰. Talvez o acontecimento mais importante, por estes anos, tenha sido o descobrimento dos antimicrobianos, isso gerou tal entusiasmo, que se chegou a acreditar que em pouco tempo seria fácil o tratamento de qualquer infecção respiratória, mas essa euforia inicial durou pouco tempo. Logo começaram os primeiros fracassos terapêuticos. Existiam grandes agentes etiológicos não cobertos pelo espectro dos antibióticos existentes e, além disso, em pouco tempo apareceram as primeiras bactérias que adquiriram resistência. Desse período até agora, o crescente número de novos antibióticos não tem conseguido acompanhar a resistência crescente da maioria das bactérias à antibioticoterapia.

A gravidade com que se apresentam muitas doenças, que em algumas situações podem comprometer a via respiratória, fez com que sempre prestássemos enorme atenção para prevenção, já há muitos anos antes do descobrimento dos antimicrobianos. Jenner desenvolveu a vacina antivariólica no final do século XVIII, o desenvolvimento das vacinas para difteria e pertussis ocorreu nas primeiras décadas do século passado e, em pouco tempo, durante os anos 40, foram realizadas as primeiras tentativas exitosas

em se produzir uma vacina antipneumocócica, que incluía 5 sorotipos⁷¹. Esta vacina, embora não tenha sido inicialmente utilizada, assumiu importância três décadas após, quando foram incorporados 14 sorotipos.

Essas vacinas demonstraram, com o passar dos anos, que existem doenças que podem ser preveníveis mediante a sua utilização. A elas se somaram outras, como a anti-sarampo, a anti-varicela, a anti-influenza e a antipneumocócica (23 sorotipos), cobrindo doenças capazes de produzir infecções de gravidade variável no trato respiratório. Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas novas vacinas, especialmente direcionadas para faixa etária em que as infecções respiratórias são mais prevalentes e graves^{72,73}. Estas novas vacinas são a anti-*Haemophilus influenzae b* e as antipneumocócicas conjugadas. A primeira, já referida anteriormente, tem sido utilizada há mais de uma década⁷⁴, sendo incorporada aos programas oficiais de vacinação de numerosos países do mundo, principalmente no continente americano. A experiência com esta vacina determinou um fato importante na produção de vacinas de polissacarídes. Isoladamente são imunogenicamente pobres antes dos dois anos de idade, especialmente nos lactentes pequenos, já que produzem uma resposta imunogênica t, independente e basicamente mediada por IgM. Quando se realiza a conjugação do polissacaríde com uma proteína transportadora, se modifica a resposta imunológica, transformando-a em uma resposta t dependente, mediada por IgG, que já demonstra notável eficácia desde as primeiras semanas de vida⁷⁵. Hoje tem sido utilizado o polissacarídeo do Hib (PRP) conjugado a proteínas transportadoras distintas, toxóide tetânica (T), toxóide diftérico (D), proteína de membrana externa de *Meningococo* grupo B (OMP) e uma mutante não tóxica da toxina diftérica (CRM₁₉₇). Todas as vacinas anti-Hib conjugadas produzem um grande impacto na redução das formas de apresentação da doença, mas também são responsáveis por uma diminuição nas formas de portador faríngeo⁷⁶. Esta eficácia demonstrada pelas vacinas anti-Hib entusiasmou vários pesquisadores a procurar conjugar numerosos polissacarídes de vários agentes, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Staphylococcus aureus*.

Vacinas antipneumocócicas

As infecções por *S. pneumoniae* representam a situação mais freqüente dos processos infecciosos adquiridos na comunidade. O *S. pneumoniae* é responsável por um amplo espectro de manifestações, sendo o principal agente etiológico das pneumonias, meningites bacterianas (fora de surtos epidêmicos de doença meningocócica), otites médias agudas e bacteremias ocultas. Além destas, pode estar envolvido em outras situações, como peritonite, abscessos, artrites, etc. Todo ano ocorrem, ao longo do mundo, 1.200.000 mortes atribuídas a pneumonias pneumocócicas em menores do que 5 anos. Nos países em desenvolvimento, uma significativa parcela entre as 100.000 a 500.000

mortes que ocorrem por ano, secundárias a meningites, são causadas pelo *S. pneumoniae*. Além destas variáveis, as infecções pneumocócicas, por sua frequência, são responsáveis por um altíssimo custo dentro dos gastos com saúde^{72,73,77}. Outro aspecto, que deve ser também considerado, está relacionado à crescente resistência aos antibióticos rotineiramente prescritos, obrigando o emprego, cada vez mais frequente, de outras alternativas terapêuticas, que aumentam ainda mais os custos relacionados à saúde⁷⁸⁻⁸⁰. Tal situação tem demonstrado ser cada vez mais necessário contar com vacinas para prevenir tais infecções. Isso vem ocorrendo com o desenvolvimento de vacinas antipneumocócicas no século passado, inicialmente com 5 sorotipos, após com 14 e, já na década de 60 e nos anos 80, o emprego da atual, com 23 sorotipos. Esta, somente com polissacárides capsulares, tem sido rotineiramente indicada em pessoas maiores do que 65 anos de idade, ou desde os 2 anos de vida, quando associada à situação predisponente para contrair infecção pelo *S. pneumoniae*. Entre essas infecções encontram-se a doença respiratória ou cardiovascular crônica, a asplenia funcional ou anatômica, a anemia falciforme, a síndrome nefrótica, a insuficiência renal crônica, a doença de Hodgkin, ou qualquer situação de imunossupressão (transplantados, quimioterapia, HIV), além de grupos populacionais que vivem em comunidades fechadas^{72,82-86} (Tabela 1).

Tabela 1 - Indicações de vacinas anti-pneumocócicas com 23 sorotipos para maiores de dois anos de idade

- **Enfermidades crônicas:** doença pulmonar, cardiovascular ou insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, *diabetes mellitus*, cirrose hepática, encefalopatias, afecções neuromusculares e doenças do colágeno
- **Imunodeprimidos:** infecções pelo HIV (sintomáticos ou assintomáticos), imunodeficiências do tipo humoral ou combinadas
- **Risco elevado de contrair infecção pneumocócica ou suas complicações:** anemia aplástica, drepanocitose, asplenia anatômica ou funcional, neoplasias sólidas, hematológicas e transplantadas

Vacinas antipneumocócicas conjugadas

O inconveniente de não se poder utilizar as vacinas de polissacárides existentes em menores de dois anos de idade, faixa etária em que a doença pneumocócica é muito prevalente, tem levado ao desenvolvimento de novas vacinas antipneumocócicas. Atualmente, utilizando a experiência obtida com a vacina anti-Hib, tem-se conjugado os polissacárides de diversos sorotipos de *S. pneumoniae* às proteínas transportadoras, utilizadas pela Hib^{86,87}, e a uma nova proteína da membrana externa de *Haemophilus* não tipado⁸⁸.

Atualmente, tem-se trabalhado no desenvolvimento destas vacinas com uma variada quantidade de sorotipos. Já liberada para comercialização, dispomos de uma vacina com 7 sorotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) com 2m de polissacárides de 6 sorotipos e 4m do sorotipo 6B, conjugados com CRM₁₉₇. Esta vacina tem se mostrado segura e imunogênica em diversos estudos, especialmente quando utilizada em esquema de 4 doses, 2-4-6 meses de idade e *booster* entre os 12 a 15 meses. Seis destes sete sorotipos necessitam de somente duas doses da vacina para produzir uma boa resposta de anticorpos, somente o sorotipo 6B necessita de três doses para produzir uma resposta significativa.

Dois importantes estudos foram iniciados em 1995, para avaliar a eficácia desta vacina. Um, realizado na Finlândia, incluiu 2.497 crianças, selecionadas a partir dos 2 meses de idade, e randomizadas para receber 4 doses de Pnc CRM ou PncOMP, e um grupo controle, que recebeu vacina de Hepatite B. Os desfechos estabelecidos objetivavam determinar a eficácia da vacina para prevenção de otite média aguda e o estado de portador de *S. pneumoniae* na faringe. Os resultados do estudo demonstraram uma redução de 7% nos episódios totais de otite média aguda e uma redução de 8,9% em visitas a consultórios médicos, tanto nas crianças completamente vacinadas quanto nas que receberam cobertura parcial do esquema proposto. Uma porcentagem maior de eficácia foi observada ao se avaliar a redução na colocação de tubos timpânicos de ventilação, que foi de 22,8%.

O outro estudo foi conduzido na Califórnia, numa população de 38.000 crianças, randomizadas numa proporção 1:1, aplicando-se 4 doses de vacinas (2-4-6 meses e *booster* entre os 12 e 15 meses de idade): Pnc CRM (7 sorotipos) vs. antimeniogocócica conjugada (grupo controle). Foi avaliada a ocorrência de doenças invasivas produzidas a partir de 14 dias após o término das três primeiras doses, que se mostrou muito alta^{89,90,15} (Tabela 2).

Uma avaliação quanto ao impacto da vacinação na redução da doença respiratória (pneumonia) também foi realizada (Tabela 3).

Outros estudos têm comprovado a eficácia da vacina, mas em recente comunicação e, à medida que vai sendo incluído um número maior de pacientes, tem sido observada eficácia da vacina, com uma diminuição das pneumonias de qualquer etiologia em taxas de 22,2%⁹¹.

Tabela 2 - Eficácia frente à doença invasiva produzida por sorotipos incluídos na vacina

| | | | |
|-----------------------------|-------|-------|-----------|
| Vacinação completa | 97,4% | IC95% | 82,7-99,9 |
| Vacinação incompleta | 85,7% | IC95% | 0-100 |
| Qualquer sorotipo | 89,1% | IC95% | 73,7-95,8 |

Tabela 3 - Eficácia da vacina nas pneumonias

| | |
|---------------------------|-------|
| Diagnóstico clínico | 11,4% |
| Número de RX solicitados | 13,8% |
| RX anormais | 33,0% |
| Pneumonias simples | 73,1% |
| Pneumonias com bacteremia | 90,0% |

A vacina heptavalente tem demonstrado cobrir a maioria dos sorotipos responsáveis pela doença invasiva nos países do hemisfério norte. O mesmo não ocorre no hemisfério sul, onde outros sorotipos estão envolvidos, principalmente os sorotipos 1 e 5, com prevalência variável de 20 a 40%^{92,93}. Portanto, novas vacinas com um número maior de sorotipos continuam em desenvolvimento (9 e 11 sorotipos). Neste último caso, tem sido desenvolvida vacina que utiliza como proteína transportadora uma proteína da membrana externa do *Haemophilus* (Proteína D)⁸⁸.

Objetivo não estabelecido compreende a possibilidade de modificação dos sorotipos produtores de doença invasiva. Ainda que não tenha sido atingido, já são observadas modificações nos sorotipos envolvidos nos estados de portadores. Os polissacarídeos capsulares são específicos para cada sorotipo, e, embora exista imunogenicidade cruzada entre alguns deles, as vacinas conjugadas têm limitações técnicas para uma incorporação maior de sorotipos. Atualmente, tem sido desenvolvidas vacinas antipneumocócicas com outros componentes da estrutura bacteriana, comuns aos mais de 80 sorotipos existentes.

Diversas proteínas da parede bacteriana têm sido estudadas, como as PsaP e a PsaA. Em estudos pré-clínicos, ambas têm se mostrado seguras e imunogênicas. Outros componentes da estrutura do *S. pneumoniae*, como a pneumolisina, têm sido alvo de estudos⁹⁴.

As vacinas atuais, especialmente as antipneumocócicas conjugadas, têm demonstrado elevada eficácia na prevenção da doença invasiva de maneira global, mas com um menor impacto na ocorrência de pneumonias e otites médias. Entretanto, devemos salientar que, pela elevada prevalência destas situações, este impacto global é muito significativo. Maiores estudos para determinar o impacto das vacinas conjugadas no estado de portador e as implicações do fato são necessários.

O desenvolvimento de novas vacinas deve continuar, tanto aquelas que incorporam um número maior de sorotipos quanto as que utilizam outros componentes da célula bacteriana. Também é necessária uma redução dos custos, para que sua utilização possa ser incorporada às populações dos países em desenvolvimento, nos quais se observam as taxas mais elevadas destas enfermidades.

Referências bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, editor. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25^a ed. Elk Grove Village, (IL): American Academy of Pediatrics; 2000.p.351-9.
2. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:93-7.
3. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals. *JAMA* 1999;281(10):908-13.
4. Yassi A, Kettner J, Hammond G et al. Effectiveness and cost-benefit of an influenza vaccination program for health care workers. *Can J Infect Dis* 1991;2:101-8.
5. Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med* 1997;39:408-14.
6. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. *N Engl J Med* 1995;333:889-93.
7. Centers for Disease Control – Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the ACIP. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1-31.
8. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145:445-8.
9. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
10. Committee on Infectious Diseases – American Academy of Pediatrics. Recommended Childhood Immunization Schedule – United States, 2002. *Pediatrics* 2002;109:162-4.
11. Garpenholt O, Svante H, Fredlund H, Bodin L, Olcén P. Epiglottitis in Sweden before and after introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:490-3.
12. Mulholland K. Evaluation of vaccines to prevent childhood pneumonia: lessons relevant to planning tuberculosis vaccine trials. *Clin Infect Dis* 2000;30 Suppl 3:206-9.
13. Levine OS, Lagos R, Munoz A, Villaroel J, Alvarez AM, Abrego P, et al. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1060-4.
14. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: Pickering LK, editor. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25^a ed. Elk Grove Village, (IL): American Academy of Pediatrics, 2000.p.483-7.
15. 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.
16. McCracken GH Jr. Etiology and Treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:373-377.
17. Brandileone MCC. Distribuição de sorotipos, resistência antimicrobiana e perfil molecular de *Streptococcus pneumoniae* isolado de doença invasiva no Brasil: 1993 a 1998 [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1999.
18. World Health Organization. The world health report 1998. WHO, 62. Geneva: 1998.
19. Leowsky J. Mortality from acute respiratory infections in children under 5 years of age: global estimate. *World Health Statistics Quarterly – Rapport Trimestriel de Statistiques Sanitaires Mondiales* 1986;39:138-44.
20. World Health Organization. Acute respiratory infections: progress and current status of the programme. WHO/RSD 1986;86.30 Rev 1.

21. World Health Organization Scientific Group: Viral respiratory diseases. WHO Technical Report Series, 642. Geneva: 1980.
22. Arruda E, Geist FC, McAuliffe MI, Hayden FG. Viral respiratory tract illnesses in a developing tropical area – Prospective studies in Gonçalves Dias, Fortaleza, Brazil. In: At the Edge of Development - Health crises in a transitional society. Guerrant RL, De Souza MA, Nations MK, editors. Durham, (NC): Carolina Academic Press; 1996.p.203-23.
23. Shaan F, Steinhoff MC. Vaccines for children in rich and poor countries. *Lancet* 1999;354:7-11.
24. Ward J, Zangwill KM. *Haemophilus influenzae*. In: Feign RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Disease 4^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.p.1464-82.
25. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, et al. Decline childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib Vaccine era. *JAMA* 1993;193: 221-6.
26. Greenwood BM. Epidemiology of acute lower respiratory tract infections, especially those due to *Haemophilus influenzae* type b, in The Gambia, West Africa. *J Infect Dis* 1992;165 Suppl 1:26-28.
27. Hugosson S, Olcen P, Ekedahl C. Acute epiglottitis: aetiology, epidemiology and outcome in a population before large-scale *Haemophilus influenzae* type b vaccination. *Clin Otolaryngol* 1994;19:441-5.
28. Klein JO. Role of nontypeable *Haemophilus influenzae* in pediatric respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16 Suppl 2: 5-8.
29. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MPE, Fogarty J, Moloney AC, et al. Non-type b *Haemophilus influenzae* disease: clinical and epidemiologic characteristics in the *Haemophilus influenzae* type b vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2000;20:300-5.
30. Peltola H, Terhi K, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992;340:592-4.
31. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:302-17.
32. Mulholland K. Evaluation of vaccines to prevent childhood pneumonia: lessons relevant to planning tuberculosis vaccine trials. *Clin Infect Dis* 2000;30 Suppl 3:206-9.
33. Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, et al. Randomized trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugated vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997;349:1191-7.
34. Levine OS, Lagos R, Munoz A, Villaroel J, Alvarez AM, Abrego P, et al. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1060-4.
35. Garpenholt O, Svante H, Fredlund H, Bodin L, Olcen P. Epiglottitis in Sweden before and after introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:490-3.
36. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering L.K, editor. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease, 25^a ed. Elk Grove Village, (IL): American Academy of Pediatrics; 2000.p.56-66.
37. Hayden FG, Palasse P. Influenza virus. In: Richman DD, Whitlet RJ, Hayden FG, editores. *Clinical Virology*. 1^a ed. New York, (NY): Churchill Livingstone; 1997.p.911-42.
38. Barker WH. Excess pneumonia and influenza An associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1986;76:761-5.
39. Foster DA, Talsma A, Furumoto-Dawson A, Ohmit SE, Margulies JR, Arden NA, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol* 1992;136:296-307.
40. Gorse GJ, Otto EE, Daughaday CC, Newman FK, Eickhoff CS, Powers DC, et al. Influenza virus vaccination of patients with chronic lung disease. *Chest* 1997;112:1221-33.
41. Ljungman P, Andersson J, Aschan J, Barholt L, Ehrnst A, Johansson M, et al. Influenza A in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1993;17:244-7.
42. Centers For Disease Control and Prevention – Recommendations and reports. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;52:RR-9.
43. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel JR, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
44. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al. Influenza and rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-4.
45. Cintra OAL, Arruda E. Influenza. In: Fundamentos e Prática das Imunizações. Carvalho E, Farhat CK, Succi RCM, Weex L, editores. 2^a ed. Rio de Janeiro: Atheneu Editora; 2000.p.495-516.
46. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski PA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123: 518-27.
47. Nichol KL, Margolis KL, Wurenma J, Sternberg TV. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331: 778-84.
48. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
49. Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N. Engl. J Med.* 1973;288:498-505.
50. Collins PL, Chanock RM, Murphy BR. Respiratory syncytial virus. In: Knipe DM, Howley PM, editores. *Virology*. Philadelphia, (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1443-85.
51. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999;354:847-52.
52. Nascimento JP, Siqueira MM, Suttmoller F, Krawczuk MM, De Farias V, Ferreira, et al. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991;33: 287-96.
53. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, Durigon EL, Torok TJ, Anderson LJ, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2001;43:125-31.
54. Cintra OAL, Owa MA, Machado AA, Cervi, MC, Figueiredo LTM, Rocha GM, et al. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brazil. *J Med Virol* 2001;65:408-12.
55. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543-6.
56. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981;98:708-15.
57. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999;282:1440-6.
58. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, Law BJ, Weisman LE, Dorkin HL, et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:223-31.
59. Cintra OAL, Arruda E. Respiratory viral infections in immunocompromised patients. *Medicina Ribeirão Preto*, 1999;32:129-37.

60. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89:422-34.
61. Simoes EA, Tan DH, Ohlsson A, Sales V, Wang EE. Respiratory syncytial virus vaccine: a systematic overview with emphasis on respiratory syncytial virus subunit vaccines. *Vaccine* 2001;20:954-60.
62. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infections in adults. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:371-84.
63. Prevent Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997;99:93-9.
64. Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infections in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-3.
65. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn - American Academy of Pediatrics. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998;102:1211-16.
66. Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 RSV season. The Palivizumab Outcomes Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1068-71.
67. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Liew TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:419-22.
68. Barton LL, Grant KL, Lemen RJ. Respiratory syncytial virus immunoglobulin: decision and costs. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:20-8.
69. Stevens TP, Sinkem RA, Hall CB, Maniscalvo WM, McConchie KM. Respiratory syncytial virus and preterm infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:55-61.
70. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.p.273-84.
71. MacLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M, Bernard WG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945;82:445-65.
72. World Health Organization. Programme for the control of acute respiratory infections: pneumococcal conjugate vaccines: Report WHO/ARI/94.34. In: WHO Meeting, Geneva, Switzerland, 1994.
73. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:247-52.
74. CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b among infants and children. United States, 1987-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:144-8.
75. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis* 1992;165 Suppl 1:49-52.
76. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-6.
77. Greenwood B. The epidemiology of pneumococcal infection in children in the developing world. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:777-85.
78. CDC. Drug resistant *Streptococcus pneumoniae*: Kentucky and Tennessee. 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:23-5.
79. Froom J, Culpepper L, Grob P, Bartelds A, Bowers P, Bridges-Webb C, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ* 1990;300:582-6.
80. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:337-42.
81. Bruyn GA, van Furth R. Pneumococcal polysaccharide vaccines: indications, efficacy and recommendations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:897-910.
82. McIntyre P. Epidemiology and prevention of pneumococcal infections. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:9-13.
83. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(RR-8):1-24.
84. Hess T. Pneumococcal vaccination: yes or no? *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:1096-103.
85. Flo RW, Solberg CO. Pneumococcal vaccine. *Tidsskr NorLaegeforen* 1998;118:3799-802.
86. Eskola J, Takala AK, Kilpi TM, Lankinen KS, Kayhty H. Clinical evaluation of new pneumococcal vaccines: the Finnish approach. *Dev Biol Stand* 1998;95:85-92.
87. Ahman H, Kayhty H, Lehtonen H, Leroy O, Froeschle J, Eskola J. *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine is immunogenic in early infancy and able to induce immunologic memory. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:211-16.
88. Tregnaghi M, Ruttimann R, Baudagna A, y col. Inmunidad y reactividad de una vacuna anti Neumocócica Undecavalente conjugada (11 Pn-PD) aplicada en esquema primario a niños sanos. 4^o Congreso Argentino de Infectología Pediátrica; 29 de maio a 1 de junho de 2002; Buenos Aires, Argentina. Abstract número 21.
89. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM₁₉₇ conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:757-63.
90. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM₁₉₇ in United States infants. *Pediatrics* 1998;101(4 Pt 1):604-11.
91. Black S, Shinefield HR, Fireman B, et al. Efficacy against Pneumonia of heptavalent conjugate Pneumococcal Vaccine (Wyeth Lederle) in 37.868 infants and children: Expanded Data analysis including duration of protection. ISPPD. 3rd International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 5 a 8 de maio de 2002; Anchorage, Alaska.
92. Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttimann R, et al. Epidemiologic Surveillance of Pneumococcal Disease in children less than 2 years of age in Córdoba Argentina. ISPPD. 3rd International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 5 a 8 de maio de 2002; Anchorage, Alaska.
93. Regueira M, Pace J, Bonfiglio R, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Argentinian Children: Serotypes, Families of pneumococcal surface protein A (PspA), and genetic diversity. ISPPD. 3rd International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 5 a 8 de maio de 2002; Anchorage, Alaska.
94. Ogunniyi D, Graham R, Woodrow M, et al. Combinations of Pneumococcal Virulence Proteins as potential vaccines against infections by *Streptococcus pneumoniae*. ISPPD. 3rd International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; 5 a 8 de maio de 2002; Anchorage, Alaska.

Endereço para correspondência:

Dr. Calil Kairalla Farhat

Rua Leonardo Nardez, 139 – Vila Clementino

CEP 04507-100 – São Paulo, SP

E-mail: dipe@nvcnet.com.br