

## Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases

*Impacto da vacina conjugada contra Streptococcus pneumoniae em doenças invasivas*

Lucia Ferro Bricks<sup>1</sup>, Eitan Berezin<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Rever os estudos que avaliam o impacto da vacina conjugada 7-valente na incidência de doenças invasivas por pneumococo e analisar o possível impacto dessa vacina no Brasil.

**Fonte dos dados:** Foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE, LILACS, Cochrane Database Reviews (janeiro de 2000 a janeiro de 2006), selecionando-se para análise os artigos contendo as seguintes palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*, pneumococo, vacina conjugada, resistência, antibióticos e meningite. Também foi realizada busca de informações sobre o tema nos sites do Centers for Disease Control, Ministério da Saúde e Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo.

**Síntese dos dados:** A vacina conjugada 7-valente reduziu a incidência de doenças invasivas por pneumococo, número de consultas por doenças respiratórias de vias aéreas superiores e inferiores, consumo de antibióticos e incidência de doenças invasivas por pneumococo por cepas resistentes a antibióticos não apenas nas crianças vacinadas, como em adultos e idosos. No Brasil, os coeficientes de incidência de doenças invasivas por pneumococo em crianças menores de 5 anos são elevados, a taxa de letalidade de meningites pneumocócicas é alta e as taxas de resistência parcial e plena à penicilina aumentaram substancialmente nos últimos 5 anos.

**Conclusões:** Devido aos benefícios diretos e indiretos do uso em larga escala da vacina conjugada 7-valente, essa vacina deve ser incluída no calendário básico de imunização do Brasil.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S67-74: Streptococcus pneumoniae, doença pneumocócica, vacinas conjugadas, pneumonia, meningite, resistência bacteriana.*

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in invasive pneumococcal diseases in the United States, and to analyze the potential impact of this vaccine in Brazil.

**Sources of data:** MEDLINE, LILACS, Cochrane Database Reviews, as well as the websites of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Brazilian Ministry of Health and Centro de Vigilância do Estado de São Paulo, from January 2000 to January 2006. Articles retrieved with the keywords *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal diseases, conjugate vaccine, antimicrobial resistance and meningitis were reviewed.

**Summary of the findings:** The introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine caused a dramatic reduction in the incidence of invasive pneumococcal diseases in American children, reduced antibiotic use and the number of medical visits due to otitis media and pneumonia by children. The incidence of invasive pneumococcal diseases caused by resistant strains declined in immunized children, adults and elderly individuals. In Brazil, the mortality rate of pneumococcal meningitis is very high and the resistance to antibiotics has increased over the last 5 years.

**Conclusions:** Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine can benefit not only children, but the entire community and should be included in the Brazilian routine immunization schedule.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S67-74: Streptococcus pneumoniae, pneumococcal disease, conjugate vaccines, pneumonia, meningitis, antimicrobial resistance.*

### Introdução

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é o principal agente etiológico de pneumonias e de doenças invasivas em crianças e adultos (Tabela 1). Estima-se que, nos países em desenvolvimento, o pneumococo seja responsável por mais de 1 milhão de óbitos por ano em crianças menores de 5 anos, a maioria por pneumonia<sup>1-3</sup>. Apesar de as pneumonias causarem maior número de mortes, as doenças de

mucosas causadas por pneumococo são mais comuns, e o uso de antibióticos para tratar otites e sinusites tem sido associado ao surgimento e disseminação de cepas resistentes aos antibióticos<sup>4-7</sup>.

As doenças pneumocócicas são mais comuns em lactentes jovens e idosos e em determinados grupos de indivíduos que apresentam condições associadas ao desenvolvimento de doenças invasivas por pneumococo (DIP) (Tabela 2)<sup>1-12</sup>. Além disso, acometem de forma mais grave as populações mais carentes, agravando ainda mais a situação social dessas populações<sup>1,4</sup>.

No Brasil, os maiores coeficientes de incidência de meningite pneumocócica são registrados em lactentes menores de 1 ano, e a resistência bacteriana vem aumentando progressivamente<sup>6,7,11</sup>. De 1983 a 2003, o número de casos de meningite por pneumococo foi de 29.600, com 8.554 óbitos.

1. Professora Doutora, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP. Médica assistente, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

2. Professor adjunto, Dep. de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP. Chefe, Serviço de Infectologia Pediátrica, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP.

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

**Tabela 1** - Doenças causadas por pneumococo

Doenças não-invasivas	Doenças invasivas *
Otite média aguda	Bacteremia
Sinusite	Pneumonia bacterêmica / empiema
Conjuntivite	Meningite
Bronquite	Sepse
Pneumonia	Peritonite
	Artrite / osteomielite

\* Doença invasiva: isolamento do pneumococo de locais habitualmente estéreis (sangue, líquido cefalorraquidiano, pleural ou sinovial).

**Tabela 2** - Grupos de risco para doenças invasivas causadas por *S. pneumoniae*

- Crianças menores de 5 anos;
- Idosos (> 65 anos);
- Pessoas que apresentam comprometimento da resposta imune por doença congênita ou adquirida (incluindo portadores do HIV sintomáticos e assintomáticos) ou que estão em uso de tratamentos imunossupressores;
- Portadores de asplenia anatômica ou funcional (inclui anemias hemolíticas, como anemia falciforme e esferocitose);
- Portadores de doenças crônicas (nefropatias, doenças cardiopulmonares, diabetes, alcoolismo, cirrose, asma, doenças de depósito e trissomias);
- Indivíduos com fratura de crânio, fístula líquórica e submetidos a cirurgia de crânio, incluindo colocação de implante coclear;
- Alguns grupos étnicos (índios Navajos, Apaches, nativos do Alasca e Austrália, raça negra);
- Pessoas que vivem em ambientes aglomerados (creches, escolas) ou que têm contato com crianças;
- Pessoas expostas à fumaça de cigarro;
- Após infecções virais, particularmente pós- <i>influenza</i> e infecção pelo vírus sincicial respiratório.

Estima-se que o pneumococo seja o principal agente de pneumonias, em quase todas as faixas etárias. No Brasil, em 2004, a frequência de internações por pneumonias em crianças abaixo de 5 anos foi de 2.500/100.000, e a taxa de mortalidade por doença respiratória atingiu 25/100.000 nessa faixa etária<sup>11</sup>. O número de casos de pneumonias adquiridas na comunidade e confirmadas por exame radiológico em crianças menores de 5 anos é substancialmente maior (566/100.000), particularmente entre crianças que vivem em condições precárias<sup>4</sup>.

A importância das doenças pneumocócicas e o aumento na resistência bacteriana tornaram essencial o desenvolvimento de vacinas para prevenir essas doenças, pois a vacina polissacarídica 23-valente (Pn23), licenciada em 1983, só é recomendada para pessoas maiores de 2 anos<sup>1</sup>.

O sucesso das vacinas conjugadas contra o *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib) em diversos países estimulou o desenvolvimento de novas vacinas conjugadas

contra o pneumococo e, no ano 2000, foi licenciada a primeira vacina conjugada contra *S. pneumoniae*<sup>12</sup>. Neste artigo, apresentamos os dados publicados nos últimos 5 anos sobre o impacto do uso da vacina conjugada 7-valente (Pnc7) em relação às doenças pneumocócicas e resistência bacteriana.

### Vacina conjugada 7-valente contra *S. pneumoniae* (Pnc7)

A vacina Pnc7 (Prevenar®) é produzida pelo laboratório Wyeth® e contém os sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F conjugados com um mutante da toxina diftérica - a proteína CRM197. Dos mais de 90 sorotipos de *S. pneumoniae*, os sete sorotipos incluídos na vacina Pnc7 eram responsáveis por, aproximadamente, 85% das DIP em crianças americanas, antes de sua introdução no calendário básico de vacinação dos EUA<sup>1,12,13</sup>.

A vacina Pnc7 foi licenciada após a publicação dos resultados do *Kaiser Permanent Study Center*, um estudo controlado que incluiu 37.868 crianças do norte da Califórnia, revelando que a eficácia da vacina Pnc7 foi de 97,4% contra as DIP causadas pelos sorotipos vacinais (STV). Apenas um dos 40 casos de DIP foi registrado no grupo que completou o esquema de vacinação; no grupo que recebeu uma ou mais doses da vacina, a proteção também foi elevada (93,9%). As crianças vacinadas tiveram menor número de consultas por otite (8,9%), menor número de episódios de otite (7%) e foram menos submetidas a colocação de tubos de ventilação no ouvido médio (20%)<sup>13</sup>.

Desde outubro do ano 2000, a vacina Pnc7 faz parte do esquema de vacinação de rotina dos EUA, sendo indicada para crianças com idade entre 2 e 60 meses, por via intramuscular, simultaneamente com outras vacinas contra poliomielite, difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e *H. influenzae* do tipo b (IPV, DTP, HB, Hib). O número de doses varia com a idade de início do esquema (Tabela 3)<sup>12</sup>.

### Impacto da vacina Pnc7 em DIP

Após a implantação da vacina Pnc7 nos EUA, verificou-se substancial redução no número de casos de doenças invasivas em vacinados e não-vacinados<sup>13-21</sup>.

De 1998 para 2002, as taxas de incidência de DIP em sete regiões dos EUA (16 milhões de indivíduos) caíram de 24,3 casos por 100.000 para 17,3 por 100.000. A maior redução nas taxas de incidência de DIP foi observada na faixa etária de crianças com menos de 2 anos de idade (69%), e a proteção contra DIP causadas pelos STV foi de 78%. Surpreendentemente, a vacinação de crianças foi associada à queda de 35% na incidência de DIP em pessoas com idade entre 20 e 35 anos e de 18% em pessoas com mais de 65 anos e a uma redução de 35% na incidência de DIP causadas por cepas resistentes aos antibióticos<sup>14</sup>.

No norte da Califórnia, em 2003, a queda na prevalência de DIP causadas por cepas de pneumococo com resistência plena à penicilina foi ainda maior (15%, no ano 2000, para 5%, em 2003)<sup>16</sup>.

**Tabela 3** - Esquema de uso da vacina conjugada Pnc7

Primeira dose	Série primária	Doses adicionais
2-6 meses	3 doses *	1 dose, entre 12 e 15 meses †
7-11 meses	2 doses *	1 dose, entre 12 e 15 meses †
12-23 meses	2 doses †	-
2-5 anos – crianças saudáveis de creches	1 dose	-
2-5 anos – crianças de risco	2 doses †	-

\* No primeiro ano de vida, o intervalo mínimo entre as doses é de 4 semanas.

† Após os 12 meses e entre doses adicionais, o intervalo mínimo entre as doses é de 2 meses.

Em setembro de 2005, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicou os resultados da vigilância das DIP nos EUA. De 1998/1999 para 2003, a incidência de DIP pelos STV foi reduzida de 80 para 4,6 casos por 100.000 (94%, IC95% 92-96%), e a incidência de doenças pneumocócicas causadas por qualquer sorotipo de pneumococo (STV ou não) foi reduzida em 75%. Segundo o CDC, 69% do impacto da vacinação foram relacionados aos efeitos indiretos da vacinação (*herd immunity*) e redução na colonização das vias respiratórias de crianças vacinadas pelo pneumococo, que resulta na diminuição da transmissão dessa bactéria para adultos. Embora tenha ocorrido pequeno aumento na incidência de DIP por cepas não incluídas na vacina Pc7V, esse aumento foi muito pequeno em comparação com o benefício obtido com a vacinação<sup>17</sup>.

Resultados semelhantes foram encontrados em algumas províncias do Canadá, onde a vacina Pnc7 foi introduzida no calendário de rotina a partir de setembro de 2001. A vigilância ativa das DPI nessas regiões revelou que, em crianças menores de 2 anos, a taxa de DPI caiu de 82/100.000 para 12/100.000, sem aumento nas infecções por outros sorotipos. Em idosos (> 65 anos), também foi registrada queda de 63% na taxa de DPI, provavelmente em razão da imunidade coletiva<sup>18</sup>.

### **Impacto da vacina em grupos de alto risco para DIP**

#### **Recém-nascidos prematuros e de baixo peso**

As crianças prematuras ou nascidas com baixo peso apresentam maior risco para DIP, quando comparadas com crianças nascidas a termo (OR = 1,6 e OR = 2,6, respectivamente). Em um estudo que incluiu 1.756 crianças nascidas com baixo peso (RNBP) e 4.340 prematuros (32 a 38 semanas de gestação), a proteção conferida pela vacina Pnc7 foi de 100% na prevenção de doenças invasivas causadas pelos SV em ambos os grupos. Em comparação com as crianças nascidas a termo e com peso adequado ao nascer, os RNBP e prematuros apresentaram mais eventos adversos locais (vermelhidão e edema), após aplicação da terceira dose da vacina Pnc7, mas a incidência de eventos adversos sistêmicos não foi diferente entre os grupos<sup>19</sup>.

### **Raça negra**

Antes da introdução da vacina Pnc7 nos EUA, as taxas de DIP em negros eram 2,9 vezes superiores em comparação com as encontradas em outros grupos étnicos. Dois anos após a introdução da vacina no calendário básico de vacinação, essa diferença caiu para 2,2, mesmo com uma cobertura vacinal de apenas 68%. O impacto da vacinação em crianças negras menores de 5 anos foi de 92%, enquanto nas de raça branca a efetividade foi de 87%. Em 1998/1999, as taxas registradas de DIP em crianças menores de 5 anos das raças negra e branca foram de 180 e 58 por 100.000, respectivamente; em 2002, essas taxas caíram para 14,5 e 7,4 por 100.000, abaixo do alvo estabelecido pelo programa Healthy People 2010 (50/100.000 casos de DIP para crianças menores de 5 anos)<sup>20</sup>.

### **Nativos americanos**

Nativos americanos também apresentam elevadas incidências de DIP; em um estudo controlado que incluiu 8.292 crianças das tribos Navajo e Apache, a proteção conferida pela vacina Pnc7 foi de 76,8%, tendo sido registrados oito casos de DPI no grupo controle e dois no grupo vacinado<sup>21</sup>. No Alasca, a vacina conjugada também demonstrou excelente efetividade. Embora o maior impacto tenha sido observado em crianças nativas, a vacinação em massa também foi responsável por redução significativa de DPI em não-nativos e adultos não vacinados<sup>22</sup>.

### **Impacto da vacina em portadores de doenças crônicas**

Ainda existem poucos dados sobre o impacto da vacina Pnc7 em portadores de doenças crônicas. Em um pequeno estudo randomizado e controlado realizado nos EUA, em que foram comparadas crianças com e sem infecção pelo HIV, as crianças com infecção assintomática apresentaram resposta de anticorpos comparável às não infectadas, mas, devido ao pequeno número de crianças incluídas, não foi possível avaliar a eficácia vacinal<sup>23</sup>. Entretanto, com base nos resultados de estudos realizados com uma nova vacina conjugada 9-valente (Pnc9), formulada com a mesma proteína da vacina Pnc7 (CRM 197) e que contém os ST 1 e

5, é possível prever que a proteção conferida por vacinas conjugadas em crianças infectadas pelo HIV deverá ser substancial<sup>24,25</sup>. Em Soweto (África do Sul), região de alta prevalência de infecção pelo HIV, foi realizado um estudo controlado, em que 19.914 crianças foram vacinadas com a vacina Pnc9 e 19.914 receberam placebo. A proteção conferida às crianças portadoras do HIV foi de 65%, enquanto nas crianças não infectadas foi de 83%. A incidência de pneumonia confirmada por condensação alveolar ao exame radiológico foi reduzida em 20% nas crianças vacinadas; as doenças causadas por cepas de pneumococo resistentes à penicilina e sulfametoxazol-trimetoprima foram reduzidas em 67 e 56%, respectivamente<sup>24</sup>. Outro estudo realizado com a vacina Pnc9 foi feito em Gâmbia (África), demonstrando-se significativa redução no número de pneumonias e de mortes (sete mortes evitadas para cada 1.000 crianças imunizadas)<sup>25</sup>. Recentemente, foram publicados os resultados da vigilância ativa sobre DPI em uma área dos EUA em que vivem mais de 10 milhões de adultos (18 a 64 anos), dentre os quais 38.314 com AIDS. Nessa região, após a implantação da vacina Pnc7 no calendário infantil, verificou-se redução nas taxa de DPI em adultos com AIDS, de 1.127, em 1998/1999, para 919 por 100.000, em 2004. Apesar de ter ocorrido um aumento de 44% na detecção de ST não incluídos na vacina Pnc7, a redução na incidência de DIP nesse grupo foi de 19%, com queda de 62% nas DPI por ST incluídos na vacina. Essas alterações foram atribuídas à imunidade coletiva<sup>26</sup>.

#### **Redução da morbidade em pessoas com infecções virais**

Pessoas com infecções virais apresentam alto risco de apresentar complicação bacteriana, como otite, sinusite ou pneumonia por pneumococo<sup>27-29</sup>. Nos EUA, verificou-se que, após a implantação da vacina Pnc7 no calendário de rotina, houve substancial redução nos casos de DIP e doenças *influenza-like*, tanto em crianças vacinadas, como em adultos e idosos. Nesse estudo, não foi possível saber se as infecções virais foram mais leves nos anos que se seguiram à vacinação e, por esse motivo, houve menor incidência de DIP ou se a vacinação contribuiu para a redução das doenças respiratórias diagnosticadas como de etiologia provavelmente viral<sup>29</sup>. Entretanto, em outro estudo realizado na África, a Pnc9 reduziu em 31% os diagnósticos de pneumonias comprovadamente causadas por vírus, confirmando os dados de literatura de que a superinfecção por pneumococo é bastante comum após infecções virais, particularmente por vírus *influenza* e vírus sincicial respiratório<sup>27</sup>.

#### **Impacto da vacina Pnc7 na colonização das vias respiratórias por *S. pneumoniae***

A colonização das vias respiratórias pelo *S. pneumoniae* precede a ocorrência de doenças invasivas e não-invasivas<sup>30</sup>. A prevalência de portadores sãos do pneumococo é mais alta em crianças, particularmente naquelas que freqüentam creches, e em adultos que têm

contato com crianças. No Brasil, alguns estudos mostram uma taxa de colonização de cerca de 40% nas crianças abaixo de 2 anos<sup>31-34</sup>.

As vacinas conjugadas reduzem as taxas de colonização por pneumococo e, conseqüentemente, a transmissão dessas bactérias na comunidade, tendo relevante papel na imunidade coletiva. Esse fato é importante, apesar de nem sempre existir correlação entre sorotipos que colonizam as vias respiratórias e os isolados de pessoas com doenças invasivas. Os sorotipos 1 e 5 são freqüentemente isolados de pessoas com DPI, mas raramente isolados da nasofaringe de portadores sãos. Entretanto, os sorotipos 14, 6B e 23F são freqüentemente isolados de pessoas com DPI e de portadores sãos<sup>33</sup>.

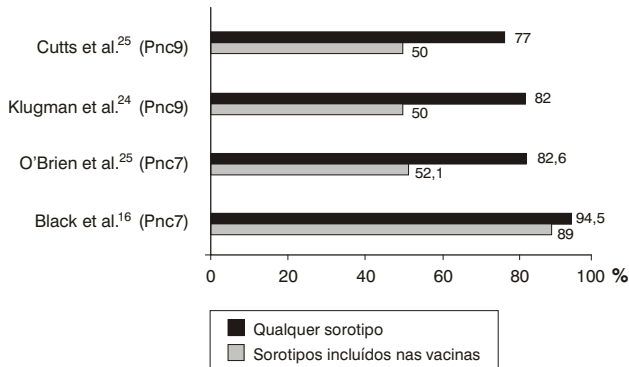
Diversos outros estudos realizados revelaram que a administração de vacinas conjugadas contra pneumococo em crianças é capaz de induzir imunidade coletiva, e é muito provável que a proteção de pessoas não vacinadas se deva à redução da colonização das vias respiratórias<sup>16-18,20,22</sup>. A maioria dos sorotipos de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina e a outros antibióticos está representada na vacina Pnc7; como a vacina reduz as taxas de colonização das vias respiratórias e a transmissão desses sorotipos na comunidade, a vacinação de crianças reduz, de forma indireta, a taxa de colonização por cepas resistentes em pessoas não vacinadas, com queda nas DIP causadas por cepas resistentes em crianças e adultos<sup>5-10,16-18,31-36</sup>.

Estudos realizados em Israel confirmam que o uso de vacinas conjugadas está associado à redução do estado de portador dos STV e de cepas resistentes a um ou mais antibióticos<sup>35-37</sup>. Além disso, o grupo vacinado recebeu menos antibióticos do que o grupo controle (17% dias a menos de antibióticos)<sup>35</sup>. As taxas de colonização pelos STV foram inversamente relacionadas às concentrações de anticorpos da classe IgG, indicando que a imunidade coletiva deve estar relacionada à magnitude da resposta<sup>37</sup>. Como a vacinação de crianças maiores de 1 ano induz maiores títulos de anticorpos contra todos os STV, acredita-se que a dose de reforço da vacina conjugada desempenha relevante papel na indução da imunidade coletiva<sup>1,16</sup>.

#### **Impacto da vacina Pnc7 em pneumonias**

Os resultados de estudos que avaliam o impacto do uso de vacinas conjugadas em doenças respiratórias, particularmente nas infecções de vias aéreas inferiores mais graves, como pneumonias, são de grande relevância para o Brasil, tendo em vista que o pneumococo é o principal agente etiológico dessas infecções. Na Figura 1, estão representados os resultados de estudos que avaliaram o impacto de vacinas conjugadas contra sorotipos de pneumococo (SP) e STV<sup>16,21,24,25</sup>. No estudo realizado nos EUA (*Kaiser Permanent*), a proteção conferida contra pneumonias com confirmação radiológica foi superior a 59% e, para pneumonias com diagnóstico clínico (sem confirmação radiológica), 11%<sup>16</sup>.

É importante ressaltar que existe grande dificuldade para definição clínica e radiológica de pneumonia<sup>4</sup>. No



**Figura 1** - Proteção contra pneumonias conferida por vacinas pneumocócicas conjugadas<sup>16,21,24,25</sup> de acordo com os sorotipos (%)

entanto, grande parte dos isolados de pneumococo no Brasil provém de infecções pulmonares<sup>38-40</sup>. Ao contrário dos achados dos EUA, onde a maioria das cepas de pneumococo é isolada de pacientes com bacteremia, nos estudos provenientes da América Latina, cerca de 50% dos pneumococos são isolados de pessoas com pneumonia. Dados recentes de um estudo colaborativo de vigilância de pneumonias na América Latina (Projeto Caribe) projetam uma proteção potencial para pneumonias com a vacina conjugada de cerca de 60%<sup>41</sup>.

É importante destacar os estudos realizados na África, demonstrando a efetividade da vacina conjugada contra pneumonias<sup>24,25</sup>. O estudo de Gâmbia foi randomizado, com controle duplo-cego e envolveu 22.000 crianças. A proteção conferida pela vacina Pnc9 para pneumonia com confirmação radiológica foi de 27% e, em comparação com o grupo controle, houve 16% menos mortes nas crianças vacinadas<sup>25</sup>.

### Impacto da vacina Pnc7 na substituição por sorotipos não vacinais e outras bactérias

Diversos estudos indicam que, em crianças vacinadas, ocorre substituição dos STV que colonizam as vias respiratórias por SP não incluídos na vacina ou por outras bactérias, como *H. influenzae* não tipável<sup>17,18,26,36,37,42-44</sup>. Apesar de esse fenômeno ter sido evidenciado em várias pesquisas, os benefícios do uso das vacinas conjugadas são superiores ao risco de infecções por SP não incluídos na vacina ou por outras bactérias de menor patogenicidade e com menor resistência aos antibióticos. O aumento na prevalência de cepas de *H. influenzae* produtoras de beta-lactamases nas vias respiratórias de crianças vacinadas é preocupante; enquanto alguns estudos indicam que o uso de vacinas conjugadas reduz o número de episódios de OMA, outros indicam que pode até ocorrer um aumento no número de otites, porém com menor gravidade em relação às causadas pelo *S. pneumoniae*. No entanto, todos os

dados apresentam redução da taxa de formas graves de OMA na população vacinada<sup>35-37</sup>. Faz exceção a essa regra o surgimento do sorotipo 19 A, que nos últimos 5 anos assumiu grande importância nas doenças invasivas e não-invasivas<sup>43,44</sup>.

De todos os ST incluídos na vacina Pnc7, o ST 19F é o que induz menor resposta e, atualmente, sabe-se que essa vacina não confere proteção cruzada contra o ST 19A<sup>37</sup>. O uso inapropriado de antibióticos para tratar as infecções respiratórias agudas é o principal fator associado ao aumento da resistência bacteriana<sup>5,6</sup>. Como a vacina conjugada não confere proteção contra o ST 19 A, que frequentemente coloniza as vias respiratórias de crianças, somente o uso de vacinas conjugadas não irá controlar o problema da resistência na comunidade. Ressaltamos ainda que, apesar da identificação de novos ST de pneumococo como agentes de DPI nos EUA, o impacto da vacinação foi enorme em vacinados e não-vacinados e que os efeitos indiretos da vacinação foram responsáveis por, aproximadamente, 2/3 dos benefícios da vacina. Dessa forma, é fundamental reavaliar os benefícios e custos da vacinação, levando-se em conta a imunidade coletiva<sup>18,44-50</sup>.

### Situação da DIP no Brasil e potencial impacto da vacina Pnc7

No Brasil, após a introdução da vacina contra o Hib, o *S. pneumoniae* é o segundo agente mais isolado de casos de meningite bacteriana. Os coeficientes de incidência de meningite por pneumococo na população brasileira estão em torno de 1 a 1,5 por 100.000 habitantes<sup>11</sup>. Em crianças menores de 5 anos, a meningite por *S. pneumoniae* tem letalidade superior a 30%. No estado de São Paulo, são registrados mais de 500 casos de meningite por ano<sup>38-40</sup>, e os coeficientes de incidência em crianças menores de 5 anos são mais altos em comparação com a população, chegando a 17 por 100.000 em menores de 2 anos (Tabela 4)<sup>41</sup>. Em estudo com seguimento de 55 crianças hospitalizadas em um hospital terciário de São Paulo, a taxa de letalidade encontrada foi de 20%, 40% tiveram seqüelas neurológicas e 60% perdas auditivas após meningite por *S. pneumoniae*, comprovando a elevada morbidade da meningite pneumocócica<sup>7</sup>.

A vigilância das DIP é coordenada pelo Instituto Adolfo Lutz, de São Paulo. A análise de mais de 6.000 cepas de pneumococo isoladas nos últimos anos revelou que, a partir do ano 2000, a prevalência de cepas resistentes à penicilina aumentou drasticamente, atingindo 30% em 2004. O isolamento de cepas plenamente resistentes à penicilina ( $\geq 2,0 \mu\text{g/mL}$ ) cresceu mais de cinco vezes nos últimos 5 anos e, desde 2003, é maior que 6%, superando a encontrada nos EUA após a implantação da vacina Pnc7<sup>38-40</sup>.

No mundo todo, os SP mais resistentes aos antibióticos são 14, 6B/6A, 23F, 19A/19F e 9V<sup>1-3,6-10,31-36</sup>. No Brasil, o ST 14 é o mais associado à resistência à penicilina e a outros antibióticos (56% resistência, sendo 25% resistência plena à penicilina). A vacina Pnc7 contempla aproximadamente 70% dos ST isolados de crianças brasileiras com DPI

diagnosticada na faixa etária de 7 a 24 meses; 60% dos ST identificados em casos de meningite diagnosticados em crianças com idade entre 2 e 5 anos e 40% dos ST isolados de crianças dessa faixa etária com diagnóstico de pneumonia com bacteremia e/ou derrame pleural. Além disso, deve-se ressaltar que mais de 95% das cepas resistentes à penicilina estão representadas nessa vacina<sup>38-40</sup>, portanto espera-se que a implantação da vacina Pnc7 possa reduzir não apenas a incidência de DPI, mas também a disseminação de cepas resistentes (principalmente o ST 14).

O aumento na prevalência de cepas de pneumococo resistentes à penicilina verificado no Brasil foi associado ao aumento da frequência do ST 14 e redução no isolamento do ST 1, que, assim como os ST 3 e 5, freqüentemente é isolado de crianças com DIP, mas raramente é isolado de portadores sãos. Por esse motivo, os ST 1, 3 e 5 são menos expostos e apresentam menor resistência aos antibióticos, enquanto o ST 19A é freqüentemente isolado de DIP e também de crianças portadoras sãs, sendo mais sujeito a desenvolver resistência aos antimicrobianos<sup>31-37</sup>. Analisar as variações na prevalência dos diversos ST de pneumococo, assim como nas taxas de resistência requer muita cautela, pois existem amplas variações na prevalência dos diversos ST e na resistência bacteriana, de acordo com região, faixa etária, época do ano e período de isolamento das cepas. Ressaltamos que os pneumococos e outras bactérias que colonizam as vias respiratórias freqüentemente sofrem alterações genéticas, podendo adquirir genes de resistência de outros ST. Enquanto no início da década de 1990 eram identificados poucos clones de *S. pneumoniae* no Brasil, atualmente a variação genotípica é bem maior, sendo essencial manter a vigilância epidemiológica sobre os ST mais prevalentes nas diferentes faixas etárias<sup>8,9</sup>.

Como os ST mais isolados de crianças com doenças invasivas e não-invasivas são os que apresentam maior variação clonal, é essencial desenvolver novas vacinas para prevenção de doenças pneumocócicas<sup>8,9</sup>. No presente, o ST 19 A é o que causa maior preocupação, não só por ser isolado freqüentemente de crianças vacinadas que apresentaram DPI nos EUA, mas também devido ao aumento na taxa de resistência aos antimicrobianos<sup>8,9,43,44</sup>. A inclusão de maior número de sorotipos em vacinas conjugadas,

particularmente, dos que mais causam DPI e estão mais associados à resistência bacteriana, como 1, 3, 5, 6B, 19A, será muito bem-vinda. Entretanto, as novas vacinas conjugadas ainda não foram licenciadas, sendo necessário avaliar os riscos, benefícios e custos da implantação da vacina conjugada Pnc7 para crianças de risco e previamente saudáveis. O impacto econômico das doenças pneumocócicas em crianças previamente saudáveis é pouco estudado no Brasil. Por esse motivo, a vacina Pnc7 é oferecida na rede pública apenas para crianças com alto risco de desenvolver doenças invasivas, como as portadoras de doenças cardiorrespiratórias graves, de imunodeficiência congênita ou adquirida ou asplenia; entretanto, a maioria das mortes, hospitalizações e seqüelas por DPI ocorrem em crianças previamente saudáveis. Ressaltamos que crianças menores de 5 anos, crianças com irmãos menores de 5 anos, crianças que freqüentam creches ou vivem em ambientes aglomerados, poluídos por fumaça de cigarro e asmáticos também apresentam maior risco para desenvolver DIP<sup>1,4,6,10,12-25,27-30</sup>.

#### Custo-efetividade da vacina Pnc7

Atualmente, o melhor parâmetro para analisar os custos das doenças é um índice denominado DALY (*disability-adjusted life years*), que avalia o número de anos perdidos, por morte e por deficiências acarretadas pela doença. Assim, considerando-se uma vida normal como 1,0, uma criança que apresentou meningite pneumocócica com seqüela neurológica apresentaria uma perda de 0,76 unidades DALY<sup>45</sup>. Nos EUA, na era pré-vacina conjugada, foi estimado que, para uma coorte de 3,8 milhões de crianças, a vacina Pnc7 poderia evitar 12.000 casos de meningite e bacteremia (78%), 53.000 casos de pneumonia (69%) e 1 milhão de casos de OMA (8%). A redução nos gastos com a doença seria de 342 milhões de dólares em custos médicos e 415 milhões de dólares em custos sociais (perda de trabalho e outros). Do ponto de vista social, a vacinação seria custo-efetiva a um custo inferior a 46 dólares por dose e para os serviços de saúde, a um custo inferior a 18 dólares por dose<sup>45</sup>. Nesse estudo, não foram levados em conta os benefícios indiretos da vacinação, que aparentemente foram responsáveis por 2/3 da queda da incidência de DIP nos

**Tabela 4** - Coeficientes de incidência e letalidade das meningites pneumocócicas por faixa etária (estado de São Paulo, 2004)

Faixa etária (anos)	Coeficiente /100.000	Casos (n)	Óbitos	Letalidade (%)
< 1	17,4	116	37	31,9
1-4	2,4	65	23	35,4
5-9	1,3	45	8	17,8
10-14	0,1	20	5	25,0
15-19	0,7	27	3	11,1
20-29	0,7	100	18	18,0
≥ 40	1,1	129	49	38,0
Total	1,3	502	143	28,5

Fonte: CVE. Dados até 22/11/2005 (<http://www.cve.saude.sp.gov.br>).

EUA e nem o impacto da vacinação na redução das doenças causadas por cepas resistentes aos antibióticos<sup>16,39</sup>. Estudos mais recentes, realizados na Austrália, França, Canadá, Alemanha e Reino Unido, revelaram que a relação custo-benefício da vacinação em larga escala é muito maior levando-se em conta o impacto em pessoas não vacinadas<sup>46-49</sup>.

Na Austrália, observou-se uma variação de taxa de doença pneumocócica de 297 a 2.000/100.000 crianças menores de 2 anos, dependendo da população analisada; o custo por ano de vida salvo com o uso da vacina Pnc7 foi calculado em 190.000 dólares australianos e, por DALY, de 104.000 dólares australianos<sup>46</sup>. No entanto, em comparação com outras regiões do mundo, a taxa de mortalidade por doença pneumocócica é baixa na Austrália<sup>47</sup>.

Em um estudo realizado em Gâmbia (África), o cálculo foi de que, para 1.000 crianças vacinadas, uma vida era salva. Nesse cenário, a análise de custo-efetividade da vacina seria ainda mais favorável<sup>25</sup>.

Levando-se em conta que a maioria das crianças francesas menores de 5 anos apresenta pelo menos um fator adicional para DIP (prematuidade, baixo peso, amamentadas por um período inferior a 2 meses, freqüência à creche, condição social precária), a vacina Pnc7 foi implantada no calendário de rotina da França<sup>47</sup>. O mesmo ocorreu em outros países, como Canadá, Austrália e Reino Unido. A vacina conjugada é recomendada por diversas sociedades médicas de diferentes países, incluindo a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

No Brasil, antes da inclusão da vacina Pnc7 no calendário de vacinação brasileiro, está prevista a realização de estudos de custo-efetividade, porém as dificuldades em confirmar a etiologia das pneumonias, que constituem a maior fonte de gastos hospitalares com doenças infecciosas, precisam ser consideradas. Em 2004, os gastos públicos com crianças menores de 5 anos hospitalizadas na rede pública por pneumonia foram de 180 milhões de dólares. Estimando-se que 1/3 dessas pneumonias tenham sido causadas por pneumococo, a cada ano seriam gastos 90 milhões de dólares apenas no tratamento de crianças hospitalizadas por pneumonia pneumocócica<sup>11</sup>. Comparado ao gasto público para tratar meningite pneumocócica, estimado em 11,8 milhões por ano, o gasto com o tratamento de pneumonia é muito maior<sup>45-49</sup>.

### Considerações finais

Apesar de o custo da vacina conjugada ainda ser bastante alto, em comparação com o de outras vacinas, deve-se considerar que a pneumonia mata muitas crianças e que as meningites por pneumococo e outras DIP são responsáveis por grande número de mortes e seqüelas em crianças. As crianças de famílias de baixa renda são as mais vulneráveis às DIP e são as que menos condições têm para receber a vacina<sup>1,4</sup>. Além disso, a efetividade da vacina conjugada em alguns grupos de risco, como portadores do HIV, é baixa<sup>23,50,51</sup>, grande parte das DIP ocorre em RNBP ou prematuros ou bebês com menos de 6 meses de vida<sup>19,20</sup>. Esses

grupos certamente seriam beneficiados pela inclusão da vacina Pnc7 no calendário de rotina, como preconiza a SBP. Adicionalmente, poder-se-ia esperar um impacto ainda maior na redução de hospitalizações e mortes por DIP em adultos. Dessa forma, consideramos que os pediatras devem recomendar a vacina Pnc7 para toda criança previamente saudável com idade entre 2 e 60 meses. Lembramos que a vacina está disponível, gratuitamente, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) para crianças com imunodeficiência, asplenia e doença cardiopulmonar grave. Esses grupos devem receber a vacina polissacarídica após completar 2 anos.

### Conflitos de interesse

Lucia Ferro Bricks declara ter proferido palestras sobre vacinas para os Laboratórios Merck Sharp & Dohme, Sanofi-Pasteur e Wyeth. Também já participou de estudos e congressos médicos patrocinados por esses mesmos laboratórios. Atualmente, é uma das investigadoras de um estudo multicêntrico internacional sobre a interferência entre vacinas orais contra rotavírus (pentavalente MSD) e contra poliomielite, patrocinado pelo Laboratório Merck Sharp & Dohme. Eitan Berezin declara que é palestrante e participa de protocolo de pesquisa do Laboratório Wyeth.

### Referências

1. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Oresteina WA. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 529-88.
2. World Health Organization. Working Group for economic evaluation of pneumococcal and Haemophilus influenzae type b vaccines: report of the first meeting. Geneva: WHO; 2000.
3. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H, WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bull WHO. 2004;82:895-903.
4. Andrade AL, Silva SA, Martelli CM, Oliveira RM, Morais Neto OL, Siqueira Junior JB, et al. Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil. Cad Saude Publica. 2004;20:411-21.
5. Amsden GW. Pneumococcal resistance in perspective: how well are we combating it? Pediatr Infect Dis J. 2004;23(2 Suppl): S125-8.
6. Bricks LF, Berezin EN, Silveira L. Uso de antibióticos em IRA e resistência bacteriana. In: Bricks LF, Cervi MC, organizadoras. Atualidades em doenças infecciosas: manejo e prevenção. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 197-214.
7. Berezin EN, Carvalho LH, Lopes CR, Sanajotta AT, Brandileone MC, Menegatti S, et al. Meningite pneumocócica em crianças: achados clínicos, sorotipos mais frequentes e prognóstico. J Pediatr (Rio J). 2002;78:19-23.
8. Mantese OC, Paula A, Moraes AB, Moreira TA, Guerra ML, Brandileone MC. Prevalência de sorotipos e resistência bacteriana de cepas invasivas do *Streptococcus pneumoniae*. J Pediatr (Rio J). 2003;79:537-42.
9. Zemlickova H, Crisostomo MI, Brandileone MC, Camou T, Castaneda E, Corso A, et al. Serotypes and clonal types of penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in five Latin American countries. Microb Drug Resist. 2005;11:195-204.
10. Arguedas A, Dagan R, Guevara S, Porat N, Soley C, Perez A, et al. Middle ear fluid *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in Costa Rican children with otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:631-4.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Data-Sus Brasil. <http://www.saude.gov.br>. Acesso: 08/12/2005.
12. 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.

13. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1105-7.
14. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison 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.
15. Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, Edwards KM, Mitchel E, Barth R, et al. Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics*. 2004;114: 755-61.
16. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:485-9.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:893-7.
18. Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ*. 2005;173:1149-51.
19. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:182-6.
20. Flannery B, Schrag S, Bennett NM, Lynfield R, Harrison LH, Reingold A, et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. *JAMA*. 2004;291:2197-203.
21. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomized trial. *Lancet*. 2003;362:355-61.
22. Hennessy TW, Singleton RJ, Bulkow LR, Bruden DL, Hurlburt DA, Parks D, et al. Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on invasive disease, antimicrobial resistance and colonization in Alaska Natives: progress towards elimination of a health disparity. *Vaccine*. 2005;23:5464-73.
23. Nachman S, Kim S, King J, Abrams EJ, Margolis D, Petru A, et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics*. 2003;112:66-73.
24. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger 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.
25. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139-46.
26. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med*. 2006;144:1-9.
27. Madhi SA, Klugman KP; Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia. *Nat Med*. 2004;10:811-3.
28. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Mirete C, Soldan B, Padilla S. Community-acquired pneumonia of mixed etiology: prevalence, clinical characteristics, and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:377-83.
29. Shafinoori S, Ginocchio CC, Greenberg AJ, Yeoman E, Cheddie M, Rubin LG. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:10-6.
30. Bogaer D, Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:144-54.
31. Lucarevski BR, Baldacci ER, Bricks LF, Bertoli CJ, Teixeira LM, Mendes CMF, et al. Colonização da orofaringe de crianças por *Streptococcus pneumoniae* em crianças de creches de Taubaté (SP): correlação entre os principais sorotipos e a vacina conjugada heptavalente. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:215-20.
32. Ferreira LLM, Carvalho ES, Berezin EN, Brandileone MC. Colonização e resistência antimicrobiana e *Streptococcus pneumoniae* isolado em nasofaringe de crianças com rinofaringite aguda. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77:227-34.
33. Rey LC, Wolf B, Moreira JLB, Verhoef J, Farhat CK. *S. pneumoniae* isolados da nasofaringe de crianças saudáveis e com pneumonia: taxa de colonização e susceptibilidade aos antimicrobianos *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:105-12.
34. Berezin EN, Cardenuto MD, Otsuka M, Ferreira LL, Guerra ML, Brandileone MC, et al. Avaliação do uso de isolados de *S. pneumoniae* de swab de nasofaringe para avaliar resistência bacteriana em crianças de S. Paulo. *Rev Paul Pediatr*. 2003;21:179-85.
35. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:951-8.
36. 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.
37. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis*. 2005;192:367-76.
38. Brandileone MC, de Andrade AL, Di Fabio JL, Guerra ML, Austrian R. Appropriateness of a pneumococcal conjugate vaccine in Brazil: potential impact of age and clinical diagnosis, with emphasis on meningitis. *J Infect Dis*. 2003;187:1206-12.
39. Carvalhanas TR, Brandileone MC, Zanella RC. Meningites bacterianas. *Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA)*. 2005;17. <http://www.cve.saude.sp.gov.br>. Acesso: 08/12/2005.
40. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. <http://www.cve.saude.sp.gov.br>. Acesso: 08/12/2005.
41. Ruvinsky R, Berezin EN, Ferrero F, Feris J, Brandileone MC, Maggi RS, et al. Latin American multicentre study on pneumonia in young children: pneumococcal serogroups and penicillin resistance. *Intern J Infect Dis*. 2004;8:S63.
42. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:829-33.
43. Porat N, Arguedas A, Spratt BG, Treffer R, Brilla E, Loaiza C, et al. Emergence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2004;190:2154-61.
44. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B, et al. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis*. 2005;192:1988-95.
45. Black S, Lieu TA, Ray GT, Capra A, Shinefield HR. Assessing costs and cost effectiveness of pneumococcal disease and vaccination within Kaiser Permanente. *Vaccine*. 2000;19 Suppl 1:S83-6.
46. Butler JR, McIntyre P, MacIntyre R, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine*. 2004;22:1138-49.
47. Calendrier vaccinal 2005 et autres avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH)*. 2005;29-30.
48. Lebel MH, Kellner JD, Ford-Jones EL, Hvidsten K, Wang EC, Ciuryla V, et al. A pharmacoeconomic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clin Infect Dis*. 2003;36:259-68.
49. McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Lloyd A. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2003;21:2564-72.
50. Tarrago D, Casal J, Ruiz-Contreras J, Ramos JT, Rojo P, Snippe H, et al. Assessment of antibody response elicited by a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12:165-70.
51. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Holm A, Kayhty H, Klugman KP. Quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine among African human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:410-6.

## Correspondência:

Lucia Ferro Bricks  
 Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 647  
 CEP 05403-900 - São Paulo, SP  
 Tel.: (11) 3069.8738 - Fax: (11) 3069.8503  
 E-mail: lfbricks@gmail.com