



ARTIGO DE REVISÃO

Vacina Anti-Pneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recentes avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica - Atualização

Pneumococcal Vaccine: overview about the protective efficacy in different high risk groups and new progress in the development of a conjugate Pneumococcal Vaccine

Lucia F. Bricks *

Resumo

A autora apresenta uma revisão da literatura mais recente a respeito das vacinas polissacarídicas contra o pneumococo, enfatizando as controvérsias a respeito da eficácia vacinal em diferentes grupos de risco e as dificuldades para o desenvolvimento de novas vacinas conjugadas com maior imunogenicidade e capacidade de estimular a produção de anticorpos em lactentes.

J. Pediatr. (Rio). 1994; 70(2):75-81: vacina antipneumocócica, Streptococcus pneumoniae, imunização.

O pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*) é o microrganismo mais frequentemente identificado em pneumonias de etiologia bacteriana e otite média aguda e é a 3^a causa mais freqüente de meningite bacteriana. É um diplococo gram-positivo encontrado frequentemente no trato respiratório superior que só causa doença quando consegue crescer e se multiplicar fora das células fagocitárias, pois, uma vez fagocitado, é rapidamente destruído por macrófagos e neutrófilos.

Muitos pneumococos são revestidos por uma cápsula polissacarídica que impede ou retarda a fagocitose e somente as cepas encapsuladas são patogênicas para o homem. A virulência dos pneumococos é maior nas cepas totalmente encapsuladas, e o uso de antisoros contra os antígenos polissacarídicos da cápsula permite, atualmente, a identificação de 84 sorotipos de *S. pneumoniae*.^{1,2,3,4,5}

A fagocitose dos pneumococos é facilitada quando essas bactérias são opsonizadas e a opsonização adequada dos pneumococos requer a ativação do complemento, que pode se dar tanto pela via clássica como pela via alternativa, através da properdina. A recuperação das doenças pneumo-

Abstract

The author presents a review about the protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in different groups at high risk for severe pneumococcal infection and the difficulties in the development of a conjugate pneumococcal vaccine capable of offering protection to younger children.

J. Pediatr. (Rio). 1994; 70(2):75-81: pneumococcal vaccine, Streptococcus pneumoniae, immunization.

cócicas depende da produção de anticorpos que agem como opsoninas, aumentando a fagocitose e determinando a morte das bactérias.

A maior parte das infecções graves por pneumococos é observada em crianças com menos de dois anos de idade, em indivíduos com asplenia anatômica ou funcional, em idosos ou imunodeprimidos. Pacientes com doenças cardíacas ou pulmonares crônicas, diabetes mellitus e cirrose, embora geralmente imunocompetentes, também apresentam maior risco.^{1,6,7,8,9}

Os indivíduos com anemia falciforme têm episódios repetitivos de vaso oclusão e infarto, que determinam a chamada "auto esplenectomia", ou asplenia funcional. Esse problema determina um aumento da suscetibilidade às infecções, especialmente por *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, pois o baço exerce importante papel tanto na produção de anticorpos contra esses germes, como na retirada dos mesmos da circulação sanguínea. O problema da produção de anticorpos é mais frequentemente identificado em crianças com menos de 5 anos, pois, com o aumento da idade e a maior exposição às bactérias, o fígado passa a suprir essa função. No entanto, o papel de retirar as bactérias de circulação nos indivíduos não imunes é quase que exclusivamen-

* Médica encarregada da Unidade de Ambulatório Geral do Instituto da Criança - HCFMUSP.

te exercido pelo baço. Isso explica o fato de a maioria das infecções graves por pneumococos e *H. influenzae* nas crianças com anemia falciforme ocorrerem antes dos 5 anos de idade.¹⁰

Nos EUA os índices anuais de bacteremia por pneumococos são de 15 a 19/100.000 habitantes, mas na faixa etária acima de 50 anos sobem para 50/100.000 e, em pessoas com 65 anos ou mais, superam 160/100.000.¹¹

Segundo a OMS, a incidência de pneumonia pneumocócica em idosos é mais de três vezes superior à de adultos jovens, e as taxas de letalidade também aumentam com a idade, chegando a 20% nas pessoas com mais de 60 anos.¹²

Em nosso meio os estudos com identificação dos patógenos responsáveis por doenças bacterianas são escassos, mas a importância do pneumococo na etiologia da meningite bacteriana pode ser constatada no estudo de Moraes & Guedes¹³, que identificaram 1.965 casos de meningite por pneumococo na cidade de São Paulo, no período 1960-1977, com um índice médio de letalidade de 44%. A maioria dos casos (52%) ocorreu em crianças com menos de 5 anos, sendo que 38% foram observados em crianças com menos de 1 ano. Nestas, a letalidade foi maior do que a média (60%).

Já foram identificados mais de 80 sorotipos de pneumococos, sendo que alguns apresentam maior virulência. Feigin & Byington¹⁴ referem que entre 1.205 episódios de otite média aguda, 63% devem-se a apenas 5 sorotipos (6; 14; 18; 19 e 23). Os mesmos sorotipos foram identificados como responsáveis por 76% das pneumonias com bacteremia em um hospital da cidade de Boston. A multiplicidade de sorotipos existentes e a baixa imunidade cruzada entre os sorotipos podem explicar a repetição dos episódios de otite média aguda em crianças.

Em crianças, o pico de incidência da meningite por pneumococo ocorre entre 3 e 5 meses, o das otites, entre 6 e 12 meses e a maior parte das hospitalizações por pneumonia pneumocócica ocorre na faixa etária de 13 a 18 meses.^{1,2} Isso se deve ao fato de as crianças com menos de dois anos terem uma menor capacidade de resposta aos antígenos polissacarídicos e, portanto, uma menor opsonização. Após os 24 meses, observa-se um aumento na produção de anticorpos e uma redução do risco de doenças graves por pneumococo.

As crianças esplenectomizadas com menos de quatro anos de idade apresentam elevadíssimos índices de infecção por *S. pneumoniae* (200 a 600 vezes maior que na população), pois o baço tem importante papel na fagocitose de bactérias incompletamente opsonizadas, ao contrário do fígado, que só é capaz de eliminar as bactérias completamente opsonizadas. Por isso, é extremamente importante vacinar as crianças antes da esplenectomia.^{1,10,14}

Além da alta frequência de infecções por *S. pneumoniae*, nas últimas décadas tem-se observado um aumento lento, mas contínuo, no número de casos de doença pneumocócica causados por germes resistentes não apenas à penicilina, mas também a diversos outros antibióticos.^{15,16,17,18,19}

Desenvolvimento das vacinas antipneumocócicas:

Devido à grande frequência e importância das doenças causadas por pneumococos, desde o início do século existem tentativas de se prevenir a doença através da utilização de soros e vacinas. Foram realizados diversos estudos, inicialmente com vacinas contendo pneumococos mortos e, posteriormente, apenas os antígenos da cápsula, e em 1945 já havia estudos demonstrando que uma vacina polissacarídica utilizada em recrutas americanos apresentava boa eficácia na prevenção de pneumonia pneumocócica pelos sorotipos presentes na vacina. No entanto, com o advento do uso de antibióticos, especialmente da penicilina, que demonstrou excelente eficácia contra o *S. pneumoniae*, a vacina foi retirada do mercado.¹⁶ Apesar do uso de antimicrobianos, as doenças causadas por pneumococos continuaram a ter grande importância em todo o mundo, permanecendo entre as principais causas de mortalidade em todas as faixas etárias. Assim, surgiu novamente o interesse na prevenção das infecções por pneumococos através da vacinação, tendo sido produzidas e testadas diversas vacinas, contendo um número variável de sorotipos.^{5,16,19}

A primeira vacina liberada para uso em escala comercial nos EUA (1977) continha os 14 sorotipos de pneumococos responsáveis por aproximadamente 80% das infecções por essa bactéria em seres humanos. A vacina 14-valente (Merk Sharp & Dohme) era composta por 25 g de cada um dos seguintes sorotipos: 2, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 14, 18C, 19F, 23F e 25.^{1,6}

Diversos estudos demonstraram que essa vacina, apesar de ser pouco reatogênica e razoavelmente eficaz, diminuindo a mortalidade por pneumonia em 44% e reduzindo em 84% as infecções por pneumococos confirmadas por hemocultura e material de aspirado pulmonar, produzia uma resposta sorotipo específica, havendo pequena proteção cruzada para sorotipos não presentes na vacina administrada.^{3,8,9}

A partir de 1983 foi aprovada uma nova vacina contendo 23 sorotipos de pneumococos (Pneumovax, Merk Sharp & Dohme) e, após seu licenciamento, a vacina 14-valente deixou de ser utilizada. Essa vacina proporciona uma cobertura contra 88% das cepas identificadas nos EUA como causadoras de bacteremia, meningite e otite média aguda em adultos. Além disso, os anticorpos induzidos pelas cepas vacinais apresentam reatividade cruzada contra pneumococos de outras cepas, responsáveis por mais 8% dos casos de doença bacteriana.^{1,9,11}

Na Espanha, apesar da vacina antipneumocócica não estar sendo comercializada, Garcia-Arenza et al.¹⁷ referem que os 23 sorotipos que compõem a vacina englobam 91,5% de 728 *Streptococcus pneumoniae* isolados naquele país; 93,3% das cepas mais invasivas e 98,1% das cepas resistentes à penicilina e 98,8% das cepas que apresentam resistência a múltiplas drogas. Os autores concluem que a vacina antipneumocócica deveria ser liberada naquele país, onde os pneumococos frequentemente são resistentes às drogas antimicrobianas.

Composição

Atualmente só é recomendada a vacina 23-valente, que contém em cada dose 25 g de antígeno polissacarídico purificado de cada um dos 23 sorotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) em uma dose de 0,5 ml.²

No Brasil são comercializadas a Pneumovax (Merk Sharp & Dohme) e a Imunovax Pneumo (Pneumo 23 Imunovax, Pasteur Mérieux), a um custo médio de U\$20/ dose. Ambas apresentam a mesma composição.

Nielsen & Henrichsen²⁰ tiparam 10.298 pneumococos isolados de adultos e crianças com doenças invasivas (76% sangue e 24% LCR) e relatam que a vacina contém 87% das cepas isoladas. Porém, não contém o sorotipo 6A, que, juntamente com o 6B, foi o mais identificado nas crianças.

Jorgenson e cols.²¹ referem que a vacina contém 74% dos sorotipos isolados de crianças com pneumonias graves por pneumococos nos EUA entre 1987 e 1989, e ainda pode oferecer proteção cruzada contra mais 13,7% sorotipos, podendo proporcionar cobertura para 89% das cepas responsáveis por pneumonia pneumocócica naquele país. No entanto, sabe-se que a resposta aos diversos sorotipos não é uniforme e alguns sorotipos, como o sorotipo 16, que foi isolado em 2,1% daquelas amostras, não fazem parte da vacina.

Em nosso meio os dados sobre os sorotipos mais prevalentes são escassos, mas a partir de 1977 Taunay e cols.²² identificaram 60 sorotipos de pneumococos entre 1.000 exames de líquido cefalorraquidiano positivos para esse patógeno. Os sorotipos mais identificados, em ordem decrescente de frequência, foram 1; 6B; 18C; 14; 5; 3; 6A; 23F; 19F e 38. Os autores notaram que a distribuição das cepas variou de acordo com a faixa etária, havendo predominância do sorotipo 6B em crianças menores de dois anos; do sorotipo 1 na faixa de dois até 50 anos e do sorotipo 3 em indivíduos com mais de 50 anos.

Conservação e aplicação

A vacina deve ser conservada em geladeira, fora do congelador, entre 2 e 8 °C, e deve ser aplicada dentro do período de validade, por via subcutânea ou IM, em dose única.¹

Indicações

A vacina antipneumocócica não é indicada rotineiramente devido à sua baixa imunogenicidade em crianças com menos de dois anos e ao rápido declínio de anticorpos que se observa após a vacinação.

Está indicada apenas para os grupos de maior risco para infecções graves por pneumococos:

1. asplenia anatômica (congenita ou cirúrgica) ou funcional (especialmente os com anemia falciforme);
2. idosos (com mais de 60 a 65 anos);
3. indivíduos com qualquer condição que leve à depressão imunológica (síndrome nefrótica, infecção sintomática ou assintomática pelo HIV, alcoolismo crôni-

co, doenças malignas, transplantes de órgãos, etc.);

4. indivíduos com fístula liquórica.

A vacina também tem sido preconizada para indivíduos com cardiopatia, doenças broncopulmonares crônicas e diabetes mellitus, embora promova menor produção de anticorpos nestes indivíduos.

Apesar do risco de infecções graves por pneumococos em lactentes, a vacina só é indicada após os dois anos de idade, pois antes de 24 meses não há boa resposta. A vacina 23-valente também não está indicada para indivíduos que apresentam apenas infecções recorrentes das vias aéreas superiores, como otites e sinusites, pois sua eficácia é duvidosa nestes indivíduos.^{1,2,8,9,10,11,12,23,24,25}

Eficácia

Existem diversos estudos com resultados variáveis sobre a eficácia das vacinas pneumocócicas. Provavelmente as divergências se devem às diferentes composições das vacinas, diferenças epidemiológicas e à diversidade dos grupos estudados. A vacina antipneumocócica é comprovadamente eficaz em populações jovens, imunologicamente competentes; mas, quando aplicada em indivíduos com doenças cardíacas ou pulmonares crônicas, alcoólatras, diabéticos ou com insuficiência renal ou hepática, apresenta eficácia bem menor.^{5,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36}

LaForce & Eickoff²⁹, revendo diversos trabalhos, referem que pelo menos em três estudos a eficácia vacinal variou de 60 a 77%. Os autores citam um estudo multicêntrico realizado na França, onde foram estudadas 1.234 pessoas entre 55 e 85 anos, sem fatores de risco especiais, que apresentaram uma resposta à vacina muito superior àquela obtida em 452 indivíduos com diabetes ou outras doenças crônicas cardíacas, pulmonares ou renais e 673 com imunodepressão. Esses autores recomendam que a vacinação de idosos seja realizada aos 55 anos, ao invés de 60 a 65 anos (idade recomendada pelo Comitê Assessor em Práticas de Imunização dos Estados Unidos - ACIP), pois indivíduos mais jovens apresentaram melhor resposta à vacina e maior duração dos níveis de anticorpos.

Eficácia em crianças

Sabe-se que os antígenos polissacarídicos são pouco imunogênicos em crianças com menos de dois anos, pois são processados como antígenos T-independentes. A resposta de crianças de baixa idade aos antígenos polissacarídicos é fraca, havendo baixa produção de anticorpos, queda rápida dos níveis séricos e ausência de memória imunológica. Portanto, a vacina antipneumocócica só deve ser aplicada após os 24 meses.^{17,37}

Existem diferenças na prevalência das diversas cepas, de acordo com região e idade, e a resposta aos diversos antígenos vacinais também apresenta variações individuais. Isso pode explicar os diferentes resultados encontrados em diversos estudos sobre a eficácia vacinal.

Riley et al.³⁸ referem que em crianças da Nova Guiné os sorotipos mais isolados em casos de doença invasiva esta-

vam mais relacionados aos encontrados em adultos de países desenvolvidos e referem que obtiveram boa eficácia vacinal mesmo em crianças com menos de dois anos. Temple et al.³⁹ referem que crianças de Gambia com idade entre 2 meses e 10 anos respondem bem aos sorotipos 1, 3 e 5, em qualquer idade, mas a resposta aos sorotipos 19F e 23F só foi observada nas crianças mais velhas. Poucas crianças, incluindo as de mais idade, responderam ao sorotipo 6A, que é um dos principais responsáveis por doença pneumocócica invasiva, especialmente em crianças. A resposta ao sorotipo 14 também é pobre, especialmente em crianças com menos de 5 anos.^{8,10}

Eficácia em indivíduos com asplenia anatômica ou funcional

Em relação aos indivíduos com asplenia, deve-se ressaltar que tanto em animais de experimentação como indivíduos humanos obtêm-se boa proteção vacinal^{11,14,40,41,42,43,44,45}. Como a proteção conferida pela vacina não é completa, pois a vacina só contém 23 sorotipos e a resposta não é homogênea para todos eles, recomenda-se associar a vacinação ao uso profilático de antibióticos (penicilina)^{8,14,45,46}. Com este procedimento, Gaston et al.⁴⁷ obtiveram 84% de redução na incidência de infecções graves em crianças com anemia falciforme. Konradsen et al.¹⁴ relatam que na Dinamarca, no período entre 1979 e 1987, não foi notificado nenhum caso de meningite ou bacteremia pneumocócica entre 292 crianças esplenectomizadas. Naquele país a vacina antipneumocócica é aplicada rotineiramente em todos os indivíduos esplenectomizados desde 1978. No período 1969-1978, antes do uso rotineiro da vacina, foram comprovados 15 óbitos por doença pneumocócica invasiva entre 456 crianças esplenectomizadas.

Recomenda-se que indivíduos que serão submetidos à esplenectomia seletiva recebam a vacina duas semanas antes da cirurgia.¹

Konradsen et al.⁴⁴ referem que crianças com anemia falciforme, vacinadas após os dois anos de idade, também respondem bem à vacina, porém apresentam uma queda mais rápida de anticorpos, necessitando revacinação geralmente 5 anos após a vacinação primária.

Eficácia em indivíduos com imunodepressão

Diversos estudos referem que os indivíduos com imunodepressão, por doenças como leucemia, linfoma, tumores sólidos, deficiência congênita de imunoglobulinas, infecção por HIV ou em uso de terapia imunossupressora, apresentam pior resposta à vacinação^{23,28,31,32,33,34,48,49,50}.

Shapiro et al.²⁷, em estudo recente, relatam que a vacina apresentou baixa eficácia clínica em imunodeprimidos (21%) e Ridgway & Wolff³⁴, estudando a imunização ativa de crianças sob tratamento quimioterápico para leucemia e outras doenças malignas, observaram uma baixa produção de anticorpos. As crianças em tratamento para leucemia tiveram pior resposta em relação àquelas em tratamento para tumores sólidos. Por esses motivos, recomenda-se, sempre que possível, utilizar a vacina pelo menos duas semanas

antes do início de quimioterapia.¹⁶

Indivíduos infectados pelo HIV apresentam resposta diminuída à vacina antipneumocócica. A efetividade da vacina vai diminuindo conforme a doença pelo HIV avança, porém, recomenda-se vacinar todos os infetados pelo HIV, de preferência logo após o diagnóstico, pois os riscos de infecção grave por pneumococos aumentam substancialmente com a progressão da doença.^{28,35}

Recentemente, foi demonstrado que crianças com infecções repetidas de vias aéreas (otites, sinusites, pneumonias e mastoidite), apesar de terem níveis séricos normais de imunoglobulina, podem não responder adequadamente à vacina antipneumocócica, por apresentarem uma deficiência seletiva na subfração IgG2.^{51,52,53} Por outro lado, Lahood et al.⁵⁴ demonstraram que adultos asmáticos dependentes de corticosteróide, que recebiam cronicamente prednisona, apresentaram boa resposta à vacina, e concluíram que o tratamento crônico com prednisona em adultos dependentes de corticosteróides não afeta a resposta à vacina antipneumocócica.

Reações à vacina

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

Contra-indicações

A vacina é contra-indicada para crianças com menos de dois anos; na presença de doença febril aguda; quando houver antecedente de alergia aos componentes da vacina e durante a gravidez, pois não há estudos sobre os efeitos da vacina sobre o feto. Indivíduos com doença de Hodgkin devem receber a vacina no mínimo 10 dias ou, de preferência, 14 dias antes de iniciar o tratamento quimioterápico, pois a vacina é pouco eficaz quando aplicada após o início da terapia imunossupressora. Após o término da quimioterapia, recomenda-se aguardar no mínimo 3 a 4 meses para vacinar os indivíduos não imunes.^{1,42}

Os laboratórios fabricantes das vacinas contra-indicam doses de reforço, quando o paciente tiver sido vacinado há menos de 5 anos, quando tiver tido uma infecção grave por qualquer dos sorotipos presentes na vacina no mesmo período (exceto se for imunodeprimido) e quando tiver apresentado qualquer reação importante à mesma.

Revacinação

O ACIP recomenda que os adultos recebam uma dose de reforço 6 anos após a dose inicial, enquanto que a Organização Mundial da Saúde recomenda a revacinação dez anos após a primeira dose.^{1,12}

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

Recentes avanços

Devido à baixa imunogenicidade das vacinas pneumocócicas, especialmente nos grupos de maior risco para doenças graves, como crianças de baixa idade, idosos e indivíduos imunodeprimidos, há grande interesse em se desenvolver vacinas capazes de induzir uma melhor resposta imunológica, e as tentativas têm sido feitas através da conjugação dos antígenos polissacarídicos com proteínas carreadoras, de forma semelhante à realizada com os antígenos de hemófilos.^{55,56,57,58,59,60}

O maior problema em relação ao desenvolvimento de vacinas conjugadas para prevenir infecções por pneumococos é o grande número de sorotipos conhecidos e a necessidade de conjugá-los um a um à proteína carreadora, antes de incorporá-los à vacina. A vacina 23-valente, atualmente disponível, contém a maior parte dos sorotipos mais prevalentes em todo o mundo, mas as vacinas conjugadas provavelmente só poderão conter alguns sorotipos, devido a problemas de volume. As diferenças epidemiológicas na prevalência dos diversos sorotipos têm trazido muita discussão sobre quais sorotipos deveriam ser incluídos nas vacinas conjugadas, pois alguns sorotipos são freqüentes em algumas populações e raros em outras, e também existem diferenças importantes na prevalência dos sorotipos de acordo com a idade.

De qualquer forma, os estudos com as vacinas conjugadas já estão sendo realizados, e a utilização de vacinas conjugadas, tanto em animais de experimentação como em seres humanos, tem trazido resultados bastante animadores.^{59,63,64,65}

Vella et al.⁶⁵ testaram uma vacina contendo os antígenos polissacarídicos dos sorotipos 6B, 14, 19F e 23F conjugados de forma covalente à proteína da membrana externa da *N. meningitidis*, e concluíram que a mesma foi capaz de induzir uma boa resposta em ratos, macacos rhesus e macacos verdes africanos jovens.

Giebink et al.⁶³, estudando vacinas conjugadas com o complexo protéico da membrana externa de *N. meningitidis* do grupo B (OMPC) em chinchila, demonstraram que as vacinas monovalente (contendo o sorotipo 6B ou 23F), bivalente (6B + 23F) e tetravalente (6B + 14 + 19F + 23F) induziram uma boa resposta imunológica, com produção de anticorpos dos tipos IgG, IgM e IgA após a primeira dose, e resposta dos tipos anamnésica quando se aplicou uma segunda dose após 28 dias. Os tipos 6B e 19F preveniram ou atenuaram episódios de otite média aguda após inoculação direta no ouvido médio do sorotipo de pneumococo para o qual o animal havia sido imunizado. A vacinação com tipo 14 não demonstrou a mesma eficácia clínica, embora hou-

vesse boa produção de anticorpos. Esse estudo não permitiu avaliar a proteção contra otite média aguda causada pelo sorotipo 23F, pois este não é suficientemente virulento para causar otite nesses animais.

Os autores de ambos os estudos concluem que as novas vacinas conjugadas são excelentes candidatas para avaliação em lactentes humanos.

Nielsen & Henrichsen²⁰ referem que é fundamental conhecer a distribuição dos sorotipos de *S. pneumoniae* para formular as novas vacinas conjugadas, pois sabe-se que a proporção dos sorotipos mais importantes varia com a idade e local de isolamento (sangue, LCR, fluido do ouvido médio, aspirado pulmonar). Entre 10.298 cepas tipadas entre 1982 e 1987, 76% isoladas no sangue e 24% no LCR, esses autores identificaram como sorotipos mais prevalentes em infecções graves de crianças: 6A + 6B; 14; 18C; 19F; 1; 7F; 23F; 19A; 4 e 5; e, em adultos, os mais freqüentes foram 3; 1; 14; 7F; 4; 6A+6B; 8; 23F; 9V e 19F. A vacina 23-valente atualmente em uso contém 87% dos sorotipos isolados nesse estudo. Até o momento não se dispõe de tecnologia para produzir uma só vacina contendo todos esses sorotipos, pois, conjugando-os um a um às proteínas carreadoras, há necessidade de um grande volume. No entanto, os estudos prosseguem e já estão sendo testadas vacinas conjugadas contendo um ou mais sorotipos em seres humanos.

Conclusão

O desenvolvimento de vacinas conjugadas para utilização em lactentes é, atualmente, considerado prioritário nas pesquisas a respeito de imunização, pois a vacina antipneumocócica disponível (23-valente), apesar de conter a maioria dos sorotipos responsáveis por meningite e septicemia por pneumococos e apresentar uma boa eficácia em crianças com mais de dois anos de idade, indivíduos com asplenia anatômica ou funcional e idosos saudáveis, não confere boa proteção aos grupos de maior risco, lactentes e imunodeprimidos.

A eficácia da vacina 23-valente em crianças com menos de dois anos é muito baixa, especialmente para infecções causadas pelos sorogrupos 6B e 14, que são pouco imunogênicos. Por esse motivo, não se recomenda a vacina atualmente disponível para crianças com menos de 24 meses.¹

Nos indivíduos imunodeprimidos, apesar da menor eficácia vacinal, o risco de doenças graves por pneumococos é extremamente elevado, e a vacina deve ser recomendada, pois apresenta excelente tolerância e poderá promover pelo menos algum grau de proteção contra infecções graves, especialmente por cepas resistentes aos antimicrobianos.

Os portadores de HIV devem ser vacinados de preferência antes de se tornarem sintomáticos e a vacina deve ser administrada pelo menos duas semanas antes de se iniciar qualquer tratamento com drogas imunossupressoras.^{28,35}

A vacina 23-valente deve continuar sendo recomendada para os grupos de risco até que se disponha de vacinas mais imunogênicas e cabe aos profissionais de saúde um maior empenho na indicação desta vacina, que vem sendo subutilizada mesmo nos países subdesenvolvidos.^{1,12,16,30,66}

Referências bibliográficas

- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious diseases. Report of the Committee on Infectious Diseases, Red Book, 22nd ed., 1991.
- Feigin R & Byington C. Pneumococcal Infections In: Behrman RE - Nelson Textbook of Pediatrics, 14.ed, Philadelphia, W B Saunders Company, 1992, p.710.
- Farhat C K. Fundamentos e Prática das Imunizações em Clínica Médica e Pediatria, 3.ed, São Paulo, Livraria Atheneu Editora, 1989. Cap. 28: Infecções Pneumocócicas, p. 267-72.
- Teele DW. Pneumococcal Infections. In: Feigin RD & Cherry J D. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 3.ed, v.II, Philadelphia, W.B.Saunders, 1992, p.1223.
- Requejo HIZ. Polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine: a review of literature. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 1993; 48 (3): 130-8.
- Centers for Disease Control. Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR, 1978; 27: 25-31.
- Centers for Disease Control. Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Update pneumococcal polysaccharide vaccine usage. MMWR, 1984; 33: 273-81.
- Centers for Disease Control. Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR, 1989; 38: 64-76.
- Centers for Disease Control. Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Pneumococcal Immunization Program - California, 1986-1988. MMWR, 1989; 38: 917-9.
- Pearson H A. Sickle cell anemia and severe infections due to encapsulated bacteria. J Infect Dis, 1977; 136 (Suppl): S25-30.
- Immunization Practices Advisory Committee. Pneumococcal polysaccharide vaccine - Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). JAMA, 1989; 261: 1265-7.
- Fedson D, Henrichsen J, Mäkelä PH, Austrian R. WHO recommendations on pneumococcal vaccination. Infection, 1989; 17: 437-41. (Abstract)
- Moraes JC & Guedes JS. Epidemiologia da meningite por *S. pneumoniae* em área metropolitana, Brasil, 1960-1977. Rev Saúde Publ S. Paulo, 1990; 24: 348-60.
- Konradsen HB & Henrichsen J. Pneumococcal infections in splenectomized children are preventable. Acta Paediatr Scand, 1991; 80 (4):423-7.
- Baltimore RS. New challenges in the development of a conjugate pneumococcal vaccine [editorial]. JAMA, 1992; 268 (23): 3366-7.
- Dennehy PH, Jost EE, Peter G. Active immunizing agents. In: Feigin RD & Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 3ª ed., Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1992, p.2231.
- Garcia-Arenzana JM, Alcorta M, Diaz de Tuesta JL, et al. [The indications for the antipneumococcal vaccine in Spain] An Med Interna, 1993; 10 (3): 116-8. (Abstract)
- Garcia-Leoni ME, Cercenado E, Rodeño P, et al. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. Clin Infect Dis, 1992; 14: 427-35.
- Hansaman D, Glasgow H, Sturt J, et al. Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from man. N Engl J Med, 1971; 284: 175-77. (Abstract)
- Nielsen SV & Henrichsen J. Capsular types of *Streptococcus pneumoniae* isolated from blood and CSF during 1982-1987. Clin Infect Dis, 1992; 15 (5): 794-8.
- Jorgenson JH, Howell AH, Maher LA, et al. Serotypes of respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* compared with the capsular types included in the current pneumococcal vaccine. J Infect Dis, 1991; 163 (3): 644-6.
- Taunay AE, Austrian R, Landgraf LM, et al. Sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* isolados de líquido cefalorraquidiano no período de 1977-1988 na cidade de São Paulo, Brasil. Rev Inst Med Trop S.Paulo, 1990; 32: 11-15.
- Centers for Disease Control. Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Increase in pneumonia mortality among young adults and the HIV epidemic. New York City, United States. MMWR, 1988; 37: 593-6.
- Centers for Disease Control. Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice. Public Health Burden of vaccine-preventable diseases among adults: standards for adult immunization practice. MMWR, 1990; 39: 725-9.
- Immunization Practices Advisory Committee. General Recommendations on Immunization. - Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). AJDC 143:1013, 1989.
- Smith P, Oberholzer D, Hayden-Smith S, et al. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. JAMA, 1977; 238: 2613-6.
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. New Engl J Med, 1991; 325: 1453-40.
- Jewett JF & Hecht FM. Preventive health care for adults with HIV infection. JAMA, 1993; 269 (9): 1144-54.
- LaForce FM & Eickoff TC. Pneumococcal vaccine: an-emerging consensus. Ann Intern Med, 1988; 108: 757-9.
- Makela PH, Jokinen C, Pyala R, et al. Indications for use of influenza and pneumococcal vaccines are reviewed. Scand J Infect Dis Suppl., 1990; 70P: 141-8.
- Moxon ER. Should children with nephrotic syndrome be immunised against pneumococcal infection? Pediatr Nephrol, 1991; 5 (3): 283.
- Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effects of adsorption of serum with non-type cell wall polysaccharide. J Infect Dis, 1990; 161: 728-35.
- Opravil M, Fierz W, Matter L, et al. Poor antibody response after tetanus and pneumococcal vaccination in immunocompromised, HIV-infected patients. Clin Exp Immunol, 1991; 84 (2): 185-9. (Abstract)
- Ridgway D, Wolff, LJ. Active immunization of children with leukemia and other malignancies. Leuk Lymphoma, 1993; 9 (3): 177-92. (Abstract).
- Rose DN, Schecter CB, Sachs HS. Influenza and pneumococcal vaccination of HIV-infected patients: a policy analysis. Am J Med, 1993; 94 (2): 160-8.

36. Simberkoff MS, Gross AP, Al-Ibrahim M et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration. Cooperative study. *New Engl J Med*, 1986; 320: 1318-27.
37. Lawrence EM, Edwards KM, Schiffman G et al. Pneumococcal vaccine in normal children. Primary and secondary vaccination. *Amer J Dis Child*, 1983; 137: 846-50.
38. Riley ID, Lehman D, Alpers MP. Pneumococcal vaccine trials in Papua New Guinea: relationships between epidemiology of pneumococcal infection and efficacy of vaccine. *Rev Infect Dis*, 1991; 13 (Suppl 6P): S535-41.
39. Temple K, Greenwood B, Inskip H et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in African children. *Pediatr Infect Dis J*, 1991; 10 (5): 386-90.
40. Wong WY, Overturf GD, Powars DK. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: Epidemiology, Immunologic mechanisms, Prophylaxis, and Vaccination. *Clin Infect Dis*, 1992; 14: 1124-36.
41. Powell RW, Blaylock WE, Hoff CJ et al. The efficacy of postesplenectomy sepsis prophylactic measures: the role of penicillin. *J Trauma*, 1988; 28: 1285-8.
42. El-Hazmi MAF, Bahakim HM, Babikar MA, Al-Swailem AM, Warsy As. Symptom-free intervals in sicklers: does pneumococcal vaccination and prophylaxis have a role? *J Trop Pediatr*, 1990; 58:2309-12. (Abstract).
43. Frderiksen B, Specht L, Henrichsen J et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with early stage Hodgkin's disease. *Eur J haematol*, 1989; 43: 45-9. (Abstract).
44. Konradsen HB, Pedersen FK, Henrichsen J. Pneumococcal revaccination of splenectomized children. *Pediatr Infec Dis J*, 1990; 9: 258-63.
45. Konradsen HB, Nielsen JL, Pedersen FK et al. Antibody persistence in splenectomized adults after pneumococcal vaccination. *Scan J Infect Dis*, 1990; 22 (6): 725-7. (Abstract)
46. Murdoch IA & Dos Anjos R. Continued need for pneumococcal prophylaxis after splenectomy. *Arch Dis Child*, 1990; 65 (11): 1268-9.
47. Gaston MH, Verter JJ, Woods G et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A Randomized Trial. *N Engl Med J*, 1986; 314 (25): 1593-9.
48. Forrester HL, Jahngen DW, LaForce FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in high-risk population. *Amer J Med*, 1987; 83: 425-30.
49. Herrod HG, Sullivan JJ, Buckley R et al. Antibody deficiency with near normal immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*, 1979; 63: 188-95.
50. Karzon DT. Control of acute lower respiratory illness in the developing world: an assesment of vaccine intervention. *Rev Infec Dis*, 1991; 13 (Suppl.6): S571-7.
51. Sanders LA, Rijkers GT, Kuis W et al. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol*, 1993; 91 (1 Pt 1): 110-9.
52. Zora JA, Silk HJ, Tinkelman DG. Evaluation of postimmunization pneumococcal titer in children with recurrent infections and normal levels of immunoglobulin. *Ann Allergy*, 1993; 70 (4): 283-8.
53. Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC et al. Correlation between serum IgG2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *New Engl J Med*, 1980; 303: 178-82.
54. Lahood N, Emerson SS, Kumar P et al. Antibody levels and response to pneumococcal vaccine in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy*, 1993, 70 (4): 289-94.
55. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae type b* (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA*, 1993; 269 (2): 221-6.
56. Anderson P & Betts R. Human adult immunogenicity of protein coupled pneumococcal capsular antigens of serotypes prevalents in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 1989; 8: 550-3.
57. Black SB, Schinefield HR, Fireman B et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate vaccine of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae type b* (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. *Pediatr Infect Dis J*, 1991; 10: 97-104.
58. Black SB, Schinefield HR & The Kaiser Permanent Pediatric Vaccine Study Grup. Immunization with oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae type b* (HbOC) vaccine on a large health maintenance organization population: extended follow up and impact on *Haemophilus influenzae* disease epidemiology. *Pediatr Infect Dis J*, 1992; 11 (8): 610-3.
59. Fattou A, Lue C, Szu SC et al. Serum antibody response in adult volunteers elicited by injection of *Streptococcus pneumoniae* type 12F polysaccharide alone or conjugated to diphtheria toxoid. *Infect Immun* 1990; 58: 2309-12.
60. Santosham M, Wolff M, Reid R et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of *Haemophilus influenzae type b* polysaccharide and *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex. *N Engl Med J* 1991; 324: 1767-72.
61. Schneerson R, Robbins JB, Parke JC Jr et al. Quantitative and qualitative analysis of serum antibodies elicited in adults by *Haemophilus influenzae type b* and pneumococcus type 6A capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugates. *Infect Immun* 1986; 52: 519-28.
62. Smart LE, Dougall AJ, Girdwood RWA. New 23-valent pneumococcal vaccine in relation to pneumococcal serotypes in systemic and non-systemic disease. *J Infect*, 1987; 14: 209-25.
63. Giebink GS, Koskela M, Vella PP et al. Pneumococcal capsular polysaccharide meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccines: immunogenicity and efficacy in experimental pneumococcal otitis media. *J Infect Dis*, 1993; 167 (2):347-55.
64. Lue C, Prince SJ, Fattou A et al. Antibody secreting peripheral blood lymphocytes induced by immunization with a conjugate consisting of *Streptococcus pneumoniae* type 12F polysaccharide and diphtheria toxoid. *Infect Immuno* 1990; 58: 2547-54.
65. Vella PP, Marburg S, Staub JM et al. Immunogenicity of conjugate vaccines consisting of pneumococcal capsular polysaccharide types 6B; 14; 19F; e 23 F and meningococcal outer membrane protein complex. *Infect Immuno*, 1992; 60 (12): 4977-83.
66. Quick RE, Hoge CW, Hamilton DJ, Whitney CJ, Borges M, Kobayashi JM. Underutilization of pneumococcal vaccine in nursing home in Washington State: report of a serotype-specific outbreak and a survey. *Am J Med*, 1993; 94 (2): 149-52.