

Presente e Futuro das Vacinas na Prevenção de Doenças Respiratórias em Pediatria

Francisco Giménez Sánchez

Existem ainda, no mundo, muitas doenças que provocam mortalidade infantil e que poderiam ser evitadas por meio de vacinas. O sarampo, por exemplo, é responsável por mais de 1.000.000 de mortes ao ano. O tétano produz quase 400.000 mortes e a coqueluche, quase 300.000 mortes em crianças <5 anos de idade, no mundo. Apesar das evidências de um alto índice de cobertura vacinal, continuam a ocorrer casos de crianças infectadas pelos agentes destas doenças, e até mesmo morrendo em decorrência delas.

Na França, por exemplo, a maioria das crianças que apresentam coqueluche tem <6 anos de idade, como seria de esperar, porém também são cada vez mais frequentes casos em pessoas >20 anos de idade.

Da mesma forma, em outros países com alto índice de vacinação, observamos nos últimos anos, a reemergência da coqueluche, com um nítido aumento da incidência entre adultos jovens e adolescentes. Os índices de vacinação na Espanha nos últimos anos são altos, entretanto, continuamos a ter casos de coqueluche entre crianças pequenas.

Novas estratégias, que também representam o futuro, têm sido implementadas na Espanha e irão reforçar o presente esquema de vacinação infantil, aumentando o nível de cobertura vacinal, elevando a cobertura e vacinando adolescentes e adultos com a vacina contra difteria, tétano e coqueluche.

A tecnologia em uso atualmente ainda utiliza velhas técnicas, com patógenos vivos atenuados. Novas técnicas de conjugação têm sido usadas, com polissacárides, técnicas da subunidade, técnica do toxóide, etc. Vacinação com ácido nucléico, para onde o genoma do patógeno é transferido, é introduzido em um plasmídeo. O plasmídeo é então alterado e introduzido no homem, via músculo e pele.

Como novos avanços na disponibilidade das vacinas, temos a introdução da vacina universal contra Hepatite B, implementada em mais de 130 países. Temos a introdução da vacina universal contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hi-b) praticamente adotada em todo o continente americano. E o que vimos nos últimos anos: uma mudança na vacina oral contra a poliomielite para a inativada intramuscular. Também testemunhamos a chegada de novas vacinas contra o *Streptococcus pneumoniae* e a *N. meningitidis*.

Um outro patógeno significativo em infecções respiratórias em crianças é o vírus respiratório sincicial (respiratory syncytial virus -RSV) disseminado em todo o

mundo, com um ritmo sazonal; na Europa é um típico patógeno no inverno (Janeiro e Fevereiro). A cada ano, na Espanha, ocorre uma epidemia de bronquiolite pelo RSV, com altos índices de hospitalização e mortalidade. Ocorrem por ano, entre 15 a 20.000 consultas causadas por infecções por este vírus, com mais de 14.000 hospitalizações/ano e calcula-se que possa ser responsável por 70 a 250 mortes/ano em crianças espanholas. Entretanto, a vacina contra o RSV ainda não está disponível. Reinfecções podem ocorrer: não existe imunidade para infecções prévias. É necessário imunizar as crianças durante os primeiros anos de vida, uma vez que este grupo etário é muito afetado pela infecção. Na década de 1960 houve uma falha com a vacina que foi inativada com formaldeído. Atualmente existem 3 vacinas candidatas, contra o RSV: uma é a vacina atenuada, outra é feita com sub-unidades e uma terceira transportada através de vetores. Estas são as vacinas que teremos a disposição nos próximos 10 anos.

Outro patógeno importante é o vírus Influenza A que tem evoluído através de vários estágios na patologia pediátrica. Primeiramente, alguns anos atrás, os pediatras acreditavam que a Influenza não era uma doença que ocorresse em crianças, sendo somente encontrada em adultos. Logo depois, foram para um segundo estágio, onde começaram a pensar que as crianças poderiam ser transmissores da Influenza. O estágio final, pelo qual estamos passando agora, é que acreditamos que a Influenza é um patógeno importante, causa de hospitalizações e mortes, tanto em adultos quanto nas crianças.

O futuro da Influenza está na vacina intranasal. Esta vacina será, em breve, licenciada na Europa. A vacina para administração intranasal dá possibilidades de respostas sistêmicas, bem como de mucosas. É feita a partir de vírus replicados e cria um completo espectro de respostas células T. Já tivemos a oportunidade de experimentar esta vacina em mais de 18.000 crianças. A tecnologia usada nesta vacina é obter o genoma que produz hemaglutinina/neuraminidase do doador e misturar com a cepa circulante na estação do ano. É uma vacina adaptada para o frio. Esta vacina provou ter uma alta eficácia em crianças (>90%) não somente para a doença Influenza confirmada através de cultura, mas também para a otite média causada pelo vírus Influenza.

Por outro lado, a vacina contra a Influenza tem demonstrado eficácia em enfermidades febris, diminuindo o número de prescrições de antibióticos nas consultas e levando à diminuição do número de otites médias tratadas com antibióticos.

Se existe uma doença, também transmitida pelas vias aéreas, que causa um verdadeiro pavor entre os pediatras e os pais, esta é a meningite.

Atualmente, na Europa, temos várias vacinas disponíveis contra meningite. Temos a vacina meningocócica conjugada do tipo C e as vacinas polissacarídes conjugadas contra o meningococo. No momento existem várias vacinas sendo desenvolvidas. Uma é a conjugada 9-valente, contemplando 9 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae*, em conjunto com a combinação para o meningococo que será lançada em breve. No futuro teremos a 11-valente e a meningocócica conjugada ACYW135. Esperamos, no futuro próximo, ter uma vacina contra o meningococo B, eficaz.

A Espanha representa um cenário especial para a *N. meningitidis* C. Passamos por várias epidemias e, em 1997, houve um pânico real com a *N. meningitidis* C. Este fato nos levou a usar a vacina polissacarídica com a qual tivemos condição de reduzir os números de meningococos na Espanha. Subsequentemente, estes índices diminuíram em decorrência da inclusão da vacina do meningococo C em nosso calendário vacinal. Entretanto, o que ocorre com a *N. meningitidis* B que continua existindo no nosso país? Continua sendo uma vacina muito difícil. É difícil de ser produzida pois, sua cápsula polissacarídica é relativamente pouco imunogênica e, além disto, a estrutura bioquímica do polissacarídeo B da cápsula é muito similar à do antígeno humano. Muitas vacinas têm sido testadas no mundo contra a *N. meningitidis* B. Atualmente, a vacina que está sendo desenvolvida na Inglaterra, com 6 cepas diferentes (6 sub-tipos) da *N. meningitidis* B e parece mostrar uma boa resposta contra este patógeno.

Indubitavelmente, o maior protagonista dos últimos anos tem sido o *Streptococcus pneumoniae*. O *S. pneumoniae*, com uma cápsula polissacarídica que define os diferentes sorotipos, tem muita importância, uma vez que nos demos conta que existe um maior número de infecções que imaginávamos. Quando os Estados Unidos começaram a publicar a incidência de doenças invasivas produzidas pelo *S. pneumoniae*, eles tinham números importantes. Atualmente, dispomos de uma vacina, a Prevenar®. Trata-se de uma vacina conjugada, com sete diferentes sorotipos de pneumococos. É uma vacina muito eficaz contra os sorotipos incluídos na vacina.

Na Espanha, temos mais de 100 casos por 100.000 em crianças, <2 anos de idade, por ano. Para meningite pneumocócica (em crianças <1 ano) temos 20 casos por 100.000. Na Espanha temos muito mais *S. pneumoniae* que pensávamos. Descobrimos que entre as mais de 20.000 cepas de *S. pneumoniae* isoladas no nosso Instituto (Carlos III, Madrid), a vacina Prevenar® cobriria 82% das cepas por nós isoladas.

Da mesma forma, também o *Advisory Committee for Vaccinations* da Sociedade Espanhola de Pediatria recomenda esta vacina em crianças <2 anos de idade. É uma vacina segura, imunogênica e muito eficaz na prevenção de doenças invasivas provocadas pelo pneumococo. Vimos, na Espanha, uma diminuição de até 68% dos sorotipos incluídos na vacina 7-valente na nasofaringe, em crianças que haviam recebido o Prevenar®. Também é possível ocorrer a imunidade grupo-específica. A Espanha tem o maior índice de resistência do *S. pneumoniae* no mundo. Portanto, o *Advisory Vaccines Committee* da Sociedade Espanhola de Pediatria decidiu introduzir a vacina pneumocócica 7-valente, no calendário vacinal.

Finalmente, existem ainda muitas vacinas pendentes como, por exemplo, a vacina contra a tuberculose. A tuberculose continua sendo uma doença dos pobres. Ainda não temos uma vacina eficaz. Há necessidade da imunogenicidade duradoura, com uma única dose. Precisamos vacinas mais baratas, ou mesmo gratuitas, que possam ser administradas em todos os países, sejam eles ricos ou pobres.

Leitura recomendada

1. 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 Aug 1;192(3):367-76.
2. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 2005 Jun;11(6):829-37.
3. Hoberman A, Dagan R, Leibovitz E, Rosenblut A, Johnson CE, Huff A, Bandekar, R, Wynne B. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Jun;24(6):525-32.
4. Libson S, Dagan R, Greenberg D, Porat N, Trepler R, Leiberman A, Leibovitz E. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of acute otitis media predisposes to early clinical recurrence. *J Infect Dis.* 2005 Jun 1;191(11):1869-75.
5. Dagan R. The potential effect of widespread use of pneumococcal conjugate vaccines on the practice of pediatric otolaryngology: the case of acute otitis media. *Curr Opin Otolaryngol Head & Neck Surg.* 2004 Dec;12(6):488-94. Review.