

Prevenção das Otites Recorrentes com a Vacina Conjugada contra o Pneumococo (VcP)

Ron Dagan

É possível reduzir as otites médias recorrentes (OMAR) com o uso de vacinas conjugadas contra o pneumococo (VcP)?

A resposta a essa questão não é simples, como vou lhes mostrar, e só o futuro poderá revelar se os resultados dos estudos já realizados irão ou não se confirmar. O pneumococo coloniza a nasofaringe e, em menor grau, a orofaringe de pessoas previamente saudáveis. A colonização das vias respiratórias antecede as infecções e é o primeiro passo para a ocorrência de doenças de mucosas (otites e sinusites) e doenças invasivas. A colonização das vias respiratórias também é essencial para a transmissão do pneumococo de uma pessoa a outra, pois a transmissão ocorre a partir do contato com as secreções respiratórias de pessoas previamente colonizadas. Para evitar a transmissão, é essencial que as vacinas contra pneumococo sejam efetivas em reduzir a colonização das vias aéreas.

Para analisar o efeito das VcP em OMAR e é preciso considerar seu efeito na colonização das vias respiratórias por pneumococo e, conseqüentemente, na disseminação desses microorganismos.

Diversos estudos realizados por diferentes pesquisadores, com diferentes tipos de vacinas conjugadas, administradas a crianças de várias idades e que residiam em diferentes locais, mostraram claramente que as vacinas conjugadas contra pneumococo são capazes de reduzir a transmissão dos sorotipos vacinais (STV). A vacina conjugada produzida pelo laboratório Wyeth (Prevenar[®]) que contém sete sorotipos de pneumococo conjugados com a proteína CRM₁₉₇ (mutante da toxina diftérica), foi capaz de reduzir o número de portadores dos sete sorotipos vacinais (STV) nela incluídos. Os cinco sorotipos de pneumococo mais associados à resistência aos antibióticos são 6B, 9V, 14, 19F e 23F; todos eles estão incluídos na vacina conjugada 7-valente; portanto, além de reduzir o número de portadores dos STV, essa vacina está associada à redução, na taxa, de pessoas colonizadas por pneumococo resistentes à penicilina, macrolídeos, sulfas e com resistência a múltiplos antibióticos.

Apesar de diversos estudos terem demonstrado que o uso de diferentes vacinas conjugadas contra pneumococo é capaz de reduzir o número de portadores dos

STV e cepas de pneumococo resistentes aos antibióticos, o uso dessas novas vacinas está associado à ocorrência de um fenômeno inesperado e preocupante - o “*fenômeno de substituição*”, que se caracteriza pela substituição dos STV por outros sorotipos de pneumococo ou por outras bactérias. Entender o fenômeno da substituição é extremamente importante para que possamos compreender o impacto das vacinas conjugadas sobre as infecções respiratórias.

Como exemplo do fenômeno da substituição, podemos citar o estudo de O’Brien e colaboradores, conduzido no Arizona (18th ESPID, Istambul, Março 2001), com índios americanos. Comparando o grupo de crianças que recebeu uma vacina conjugada com a proteína CRM heptavalente (Prevenar®) com o grupo controle (não vacinado), o grupo vacinado teve redução na taxa de colonização pelo STV de 23%; em compensação, esse grupo foi mais colonizado por sorotipos de pneumococo não incluídos na vacina conjugada e, no total, a taxa de colonização por pneumococo não foi diferente nos dois grupos (65% no grupo vacinado vs. 62% no grupo controle).

A otite média (OM) normalmente é precedida por infecções virais; isto ocorre pois essas infecções causam alterações locais na mucosa e disfunção da tuba auditiva, que facilitam a invasão da orelha média por bactérias que colonizam as vias respiratórias. Se os pneumococos incluídos na vacina conjugada (STV) forem substituídos por outras bactérias patogênicas, o impacto da vacinação na ocorrência de OM será baixo ou nulo.

Os dois maiores estudos desenhados especificamente com objetivo de analisar a eficácia das vacinas conjugadas contra pneumococo na prevenção da otite média aguda (OMA) foram realizados na Finlândia; com vacinas conjugadas heptavalentes contendo a proteína CRM₁₉₇ ou a proteína da membrana externa do meningococo (OMP). Em ambos verificou-se uma redução não significativa na ocorrência de otites em geral, mas houve impacto significativo na redução de otites causadas pelos STV. No primeiro estudo, conduzido por Eskola et al (2001), foi utilizada a vacina conjugada com a proteína CRM₁₉₇ e a efetividade dessa vacina contra otites causadas pelos STV foi de 57%; no segundo estudo, conduzido por Kilppi et al (2003), em que foi utilizada a vacina conjugada com a proteína OMP, a proteção contra otites causadas pelos STV foi de 56%; entretanto, em ambos os estudos houve aumento no número de casos de OMA causadas por sorotipos de pneumococo não incluídos nessas vacinas (27 a 33%), aumento de otites causadas por *H. influenzae* não tipáveis (9 a 11%) e *M. catarrhalis* (1 a 16%). Apesar da proteção conferida contra OMA causada pelos STV, o impacto na redução do número total de casos de OMA foi muito baixo devido à substituição dos STV por outras bactérias que também causam OMA.

Em outro estudo, realizado em Pittsburgh (McEllistrem et al, ICAAC 2002, Abstr #733), em que foi avaliada a incidência de otite média, antes e depois do início da vacinação contra pneumococo naquela região, observou-se uma queda nas otites causadas pelos sorotipos vacinais, com exceção do 19F e, novamente, uma tendência de aumento nos casos de OMA associada a sorotipos de pneumococo não incluídos na vacina.

Qual a relevância desses resultados?

Pode-se concluir que as vacinas conjugadas não têm nenhuma importância na prevenção das otites ou será que sua utilização pode modificar as otites, em termos de gravidade e/ou recorrência?

Para responder a estas questões, realizamos um estudo prospectivo (Dagan et al JID 181; 1332-9, 2000), em que avaliamos quase mil casos de OM pneumocócica, comprovada por timpanocentese e cultura, e verificamos que os sorotipos 6B, 9V, 14, 19F, 23F eram os mais frequentemente isolados de crianças com otite média recorrente. Como esses sorotipos são os mais associados à resistência bacteriana e estão incluídos na vacina, acreditamos que a vacina conjugada pode ter impacto na redução de OMA recorrente de maior gravidade, apesar de ser pouco efetiva na prevenção de OMA não recorrente. Este fato foi confirmado tanto nos Estados Unidos como na Finlândia, onde as crianças vacinadas foram menos submetidas a procedimentos cirúrgicos, como colocação de tubos de ventilação (redução de 20% e 40%, respectivamente).

Quanto mais problemáticos forem os episódios de OMA, maiores serão os benefícios das vacinas conjugadas, principalmente, quando a vacinação é administrada precocemente. Em estudo realizado na região norte da Califórnia para avaliar efeitos da vacina conjugada com a proteína CRM (Prevenar®) sobre otite média, Fireman et al. (Pediat Infect Dis J 2003; 22:10-16), analisaram o impacto da vacina de acordo com o número de otites e demonstraram que a porcentagem de redução de otites foi mais elevada em crianças que tinham antecedentes de maior número de episódios prévios de otite.

Eu poderia até interromper a discussão neste ponto, mas existem ainda outras questões que merecem discussão, como a idade da vacinação e o tipo de bactérias isoladas após a vacinação.

Na Holanda, Veenhoven et al, (Lancet 2003) conduziram um estudo duplo cego e randomizado para avaliar o impacto do uso de vacinas contra pneumococo em três grupos de crianças com idade entre um e sete anos e história de otite média recorrente. Nesse estudo, as crianças com idade entre 12-24 meses receberam duas doses da vacina conjugada 7-valente, seguidas, após seis meses, por uma dose da vacina polissacarídica; o segundo grupo (idade entre 25 e 84 meses) recebeu dose única da vacina polissacarídica e o grupo controle recebeu vacina não-pneumocócica (contra hepatite A ou B). Ao contrário do que se esperava, apesar de as crianças vacinadas terem menor número de otites causadas pelos STV, elas tiveram maior número de episódios de OMA (29%), em comparação com o grupo controle. Apesar de a vacina conjugada não ter beneficiado essas crianças, vale lembrar que ela só foi iniciada após um ano de idade, não sendo possível extrapolar esses dados para populações vacinadas mais precocemente.

Em relação ao fenômeno da substituição, há questionamentos importantes sobre a resistência bacteriana. Se houver substituição por bactérias menos resistentes aos antibióticos, isto irá beneficiar as crianças?

Em estudo conduzido em Israel, com quase 2.500 cepas de pneumococos, avaliou-se o perfil de resistência a antibióticos. A maioria das cepas isoladas era

constituída por sorotipos incluídos na vacina conjugada 7-valente, ou ST relacionados aos STV; a maioria dessas cepas (80%) era resistente à penicilina; 50% apresentavam resistência plena e 27% apresentavam multi-resistência. Dos ST não incluídos na vacina conjugada, 73% eram resistentes à penicilina, mas a maioria das cepas apresentava resistência parcial, não sendo identificadas cepas com resistência plena à penicilina ou cepas com resistência múltipla a antibióticos. Entretanto, através de técnicas de biologia molecular pudemos identificar cinco novos clones de pneumococo resistentes à penicilina em Israel. Esses clones poderão substituir os STV e causar OMAR. Portanto, no futuro, deverão ser desenvolvidas novas vacinas conjugadas com maior espectro de cobertura

Podemos concluir que o uso de vacinas conjugadas contra pneumococo reduz a transmissão dos STV e dos ST relacionados aos tipos vacinais, mas aumenta a chance de colonização das vias respiratórias por outras bactérias. Como os STV são os mais resistentes aos antibióticos, a vacina conjugada deve reduzir a colonização e a transmissão de pneumococos resistentes, que são os mais identificados em casos de OMAR; no entanto, a possível substituição dos STV por outras bactérias pode complicar o tratamento das OMA, tendo em vista que muitas das cepas de *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produzem a enzima beta-lactamase e não são sensíveis à amoxicilina, atualmente recomendada como antibiótico de primeira escolha para tratar crianças com OMA.

Questões relacionadas ao momento ideal da vacinação e ao resultado da substituição desses sorotipos vacinais por sorotipos não vacinais de pneumococos resistentes, ainda precisam de mais avaliações.

Assim, eu mostrei-lhes hoje que há esperança na redução de um problema recorrente e prolongado, que podemos reduzir a resistência e modificar a doença. Porém, percebemos claramente que temos conhecimento apenas de uma parte pequena do que realmente acontece. É preciso ter muito cuidado e avaliar qual será o efeito da vacina no futuro, porque a vacina está modificando a flora e poderemos ter muitas surpresas neste processo.

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. Porat N, Arguedas A, Spratt BG, Treffer R, Brilla E, Loaiza C, Godoy D, Bilek N, Dagan R. Emergence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2004 Dec 15;190(12):2154-61.

3. 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.
4. Dagan R. The potential of pneumococcal conjugate vaccines to reduce antibiotic resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2004;549:211-9.
5. Dagan R, Kayhty H, Wuorimaa T, Yaich M, Bailleux F, Zamir O, Eskola J. Tolerability and immunogenicity of an eleven valent mixed carrier *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid or tetanus protein conjugate vaccine in Finnish and Israeli infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Feb;23(2):91-8.