

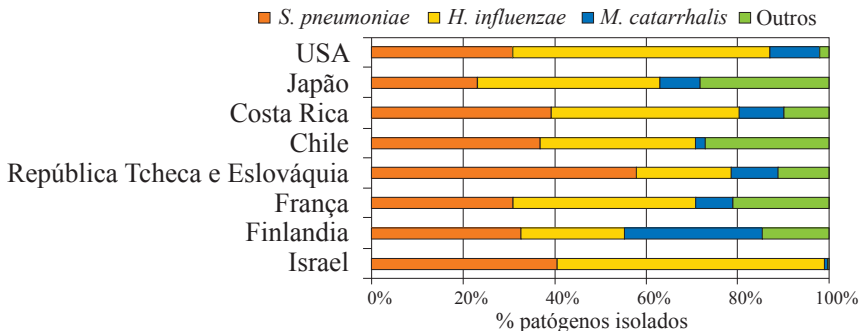
Prevenção da Otite Média Aguda com a Vacina Pneumocócica 10-valente Conjugada à Proteína D do *Haemophilus influenzae* Não Tipável (HiNT)

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi

A otite média aguda (OMA) é uma das doenças mais frequentes na infância, sendo a principal causa de consulta médica e de prescrição de antimicrobianos em países desenvolvidos, onde lactentes utilizam em média mais de 40 dias de antimicrobianos por ano¹. Estima-se que quatro em cada cinco crianças apresentarão um episódio de OMA até completarem três anos de idade, com o pico de incidência entre 6 - 18 meses e que, 40% delas terão pelo menos seis ou mais episódios recorrentes até completarem sete anos de idade²⁻⁴. Outro aspecto de vital importância em Saúde Pública é que a carga da doença e suas complicações têm um impacto muito mais significativo em países em desenvolvimento, com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontando que aproximadamente 51.000 mortes ocorrem anualmente, em crianças menores de cinco anos, atribuídas às complicações da OMA, como por exemplo as infecções intracranianas e que 60% das centenas de milhões de indivíduos que evoluem com otite crônica supurativa apresentam prejuízo na audição⁵.

Estas características da OMA tornam a possibilidade de preveni-la, através de vacinas, a principal e mais atrativa opção para sua abordagem. Em relação aos patógenos causadores de OMA, inúmeros estudos demonstraram que o *S. pneumoniae* junto com o *Haemophilus influenzae* não tipável (HiNT) e a *Moraxella catarrhalis* são os principais agentes bacterianos causadores de OMA⁶⁻¹³ (**Figura 1**). O *S. pneumoniae* é encontrado na orelha média em 25% a 50% das crianças com OMA, o *H. influenzae*, especialmente o não tipável, em 17% a 56% e a *M. catarrhalis* em 4% a 23%. O *S. pyogenes* e o *S. aureus* são também encontrados, porém em muito menor proporção.

Figura 1. Distribuição dos patógenos bacterianos causadores de OMA na infância



Em diversos locais onde a vacina pneumocócica heptavalente conjugada foi incorporada na rotina de imunização dos lactentes, observou-se uma mudança na microbiologia da OMA, com o *H. influenzae* tornando-se o principal agente causador da doença^{6,11}. As cepas não tipáveis são responsáveis por virtualmente todos os casos de OMA causados pelo *H. influenzae*, estando estes casos mais associados à OM bilateral, falhas de tratamento e complicações como ruptura da membrana timpânica, recorrência e mastoidite⁷⁻⁹. Finalmente, os agentes virais [influenza, vírus sincicial respiratório (VRS), adenovírus, parainfluenza e outros] respondem, isoladamente, por aproximadamente 30% dos casos e, em conjunto com bactérias, por aproximadamente 15% dos casos de OMA.

Impacto das vacinas na OMA

Vacinas contra influenza

Estudos randomizados controlados e meta-análises avaliaram o impacto da vacina de influenza na redução da OMA e, apesar dos resultados demonstrarem redução da doença em vacinados, esta estratégia mostrou-se insuficiente para diminuir a carga da doença, pois o espectro de vírus respiratórios que causam a OMA é bastante amplo, com apenas uma parcela dos casos atribuída ao vírus influenza. O desenvolvimento futuro de vacinas seguras e efetivas contra o VRS e o parainfluenza provavelmente alterará este panorama¹⁴.

Vacina pneumocócica heptavalente conjugada

Outra estratégia para a prevenção da OMA baseia-se no uso de vacinas contra os patógenos bacterianos. Dois estudos randomizados, incluindo grande número de sujeitos, avaliaram a eficácia da vacina pneumocócica heptavalente conjugada (PC-7V; internacionalmente conhecida por Prevenar®) em reduzir episódios de OMA em crianças (na Finlândia e nos EUA)^{15,16}. Ambos os estudos foram realizados antes do licenciamento da vacina PC-7V e embora concebidos de maneira distinta, os resultados observados foram similares. A análise de eficácia da vacina para redução de episódios de OMA causados especificamente por sorotipos vacinais foi de 57% e 64%, respectivamente nos dois estudos, entre os vacinados. Entretanto, a eficácia observada para redução dos episódios de OMA de qualquer causa foi de apenas 6% no estudo finlandês e 7,8% no estudo americano. Houve uma redução da indicação de colocação de tubos de ventilação de 20% (IC 95%: 2 - 35) no estudo norte-americano e de 39% (IC 95%: 4 - 61) no estudo finlandês. Entre os motivos responsáveis pela eficácia limitada da vacina PC-7V em prevenir a OMA por qualquer causa, podemos destacar o aumento de casos de OMA por sorotipos de pneumococos não vacinais e por *H. influenzae* no grupo de crianças que recebeu a vacina PC-7V.

Cabe, ainda, salientar que o uso de vacinas conjugadas contra o pneumococo em crianças é capaz de induzir imunidade coletiva, sendo provável que a proteção de pessoas não vacinadas se deva à redução da colonização das vias respiratórias, nas crianças vacinadas, pelos sorotipos contemplados nestas vacinas¹⁷. A redução do número de portadores, em nasofaringe, de sorotipos de pneumococo contemplados na vacina foi documentada em vários estudos (Israel, Gâmbia, África do Sul e nos Estados Unidos) que avaliaram crianças que receberam vacinas pneumocócicas conjugadas¹⁷⁻²⁰. Este fenômeno é responsável por benefícios adicionais

das vacinas conjugadas que possibilitam prevenir casos, mesmo entre indivíduos não vacinados, fazendo com que se observem na prática, após a introdução universal da vacina, resultados de efetividade superiores àqueles demonstrados nos estudos clínicos randomizados e controlados, como recentemente foi observado em relação à redução de consultas por OMA nos Estados Unidos e no Canadá¹⁷.

Vacina pneumocócica 10-valente conjugada à proteína D do HiNT

Ficou claro, portanto, que para que se conseguisse diminuir a carga da OMA fazia-se necessário o desenvolvimento de vacinas que pudessem ampliar o espectro de otopatógenos prevenidos. O desenvolvimento, pelo laboratório GSK, de uma vacina pneumocócica conjugada que contém 10 sorotipos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), 8 deles conjugados à proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável, um deles (18C) conjugado ao toxóide tetânico e um deles (19F) conjugado ao toxóide diftérico, demonstrou a possibilidade de prevenir os casos de OMA causados não apenas pelos sorotipos de pneumococos contemplados na vacina mas também os causados pelo *Haemophilus influenzae*. A adição de três sorotipos (1, 5 e 7F) aos sete sorotipos já contemplados na vacina PC-7V (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) aumenta a cobertura potencial desta vacina para prevenção de doença pneumocócica em crianças. Além disso, o uso da proteína D do *Haemophilus influenzae* como carreador protéico permite o potencial benefício adicional da proteção contra as infecções causadas pelo HiNT.

O racional para o desenvolvimento de uma vacina com a proteína D do HiNT como carreador protéico baseou-se em algumas características peculiares deste antígeno, como por exemplo o fato de ser uma lipoproteína altamente conservada e, desta maneira, expressa virtualmente em todas as cepas de *Haemophilus influenzae*. Está exposta na superfície celular, sendo fator crítico na virulência do HiNT nas infecções do trato respiratório e desempenhando papel importante na patogênese da infecção pelo HiNT. Demonstrou-se, ainda, em modelos animais, que a presença de anticorpos contra a proteína D era um fator indutor de proteção contra OMA e, que em seres humanos a proteína D era imunogênica^{9,21}.

O licenciamento da vacina pneumocócica 10-valente conjugada à proteína D do HiNT (PHiD-CV; internacionalmente conhecida por Synflorix®) foi feito com base em estudos que demonstraram a não inferioridade de imunogenicidade em relação à vacina PC-7V. A vacina PHiD-CV mostrou, ainda, perfil adequado de segurança e reatogenicidade, similar ao das vacinas previamente licenciadas²¹.

Em estudo realizado na Republica Checa⁹, com uma versão anterior da vacina, contendo 11 sorotipos de pneumococos conjugados à proteína D do HiNT (PCV11-HiD), observou-se uma eficácia de 57% para prevenção de OMA causada por sorotipos vacinais, similar àquela observada nos estudos com a vacina PC-7V. Este estudo demonstrou, pela primeira vez, que uma vacina poderia conferir proteção contra OMA causada pelo HiNT, com eficácia protetora de 35% (IC 95%: 2 - 57) contra episódios de OMA causadas pelo HiNT. Em função desta proteção adicional contra OMA causada pelo HiNT, conseguiu-se demonstrar uma eficácia de 34% (IC 95%: 21 - 44) da vacina na prevenção de episódios de OMA por qualquer causa. A redução de colocação de tubos de ventilação no grupo que recebeu a vacina foi de 60% (IC 95%: 27 - 88).

Neste estudo não foi observado o fenômeno de “*replacement*”, ou seja, não houve aumento do número de casos de OMA causados por sorotipos de pneumococos não vacinais no grupo que recebeu a vacina. Este achado em conjunto com a proteção contra OMA por HiNT foram os principais determinantes da grande diferença de eficácia em favor da vacina PCV11-HiD quando comparada com a eficácia da vacina PC-7V para prevenção de OMA por qualquer causa. Novos estudos utilizando vacinas pneumocócicas conjugadas à proteína D do HiNT, que confirmem estes auspiciosos resultados de proteção contra OMA causadas por *S. pneumoniae* e HiNT, sem ocorrência de “*replacement*” bacteriano significativo, são necessários para um melhor conhecimento acerca dos mecanismos de proteção induzidos por estas vacinas.

Posteriormente a este estudo houve uma reformulação na vacina e optou-se pela retirada do sorotipo 3 de sua composição final, pelo não preenchimento dos pré-requisitos mínimos de imunogenicidade necessários para ser incluído em uma vacina conjugada²¹. Os estudos de imunogenicidade com a nova formulação da vacina comprovaram a equivalência de resposta imune para os dez sorotipos contemplados na vacina PHiD-CV em comparação à vacina protótipo²¹.

O esquema de vacinação com a vacina PHiD-CV inclui três doses aos dois, quatro e seis meses de idade com reforço no segundo ano de vida (12 a 18 meses de idade). Essa vacina está atualmente licenciada até os 23 meses de idade. Entre 1 - 2 anos, deve ser idealmente ministrada em duas doses com pelo menos dois meses de intervalo.

Foi também licenciada recentemente uma vacina pneumocócica com 13 sorotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) conjugados à proteína diftérica CRM197 produzida pelo laboratório Wyeth. A perspectiva de uso desta vacina para prevenção de OMA será objeto de outro capítulo desta publicação (Capítulo 2, Seção de Generalidades, deste Manual).

Conclusão

A OMA é uma doença frequente na infância, associada à morbidade e impactos significativos na qualidade de vida das crianças, acarretando um grande ônus econômico à sociedade. Representa, ainda, uma causa determinante da prescrição de antimicrobianos em crianças, contribuindo para o aumento da resistência antimicrobiana na comunidade. A possibilidade de prevenir esta doença através do uso de vacinas efetivas é, portanto, uma estratégia fundamental, que permite reduzir a carga da doença, prevenindo também a emergência de patógenos resistentes.

Neste contexto, o uso da proteína D do HiNT como carreador protéico, além da adição de sorotipos adicionais de pneumococo na vacina PHiD-CV, possibilitaram um espectro maior de cobertura desta vacina contra o pneumococo e o HiNT, respectivamente os dois principais patógenos causadores da OMA, representando um grande avanço na possibilidade de prevenir a OMA na infância.

Referências bibliográficas

1. Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics* 1997; 99: 318–33
2. Klein JO Otitis Media. *Clin Infect Dis* 1994; 19:823-32
3. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160: 83–94.
4. Cripps AW, Otczyk DC, Kyd JM. Bacterial otitis media: a vaccine preventable disease? *Vaccine* 2005; 23: 2304–10.
5. Berman S. Otitis media in developing countries. *Pediatrics* 1995; 96: 126–31.
6. Vergison A. Microbiology of otitis media: a moving target. *Vaccine* 2008; 26 (suppl 7): G5–10.
7. Pichichero ME, Casey JR, Hoberman A, Schwartz R. Pathogens causing recurrent and difficult-to-treat acute otitis media, 2003–2006. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47: 901–06.
8. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. *Haemophilus influenzae*. A significant pathogen in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1142–55.
9. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367: 740–48.
10. Arguedas A, Dagan R, Soley C, Loaiza C, Knudsen K, Porat N, et al. Microbiology of otitis media in Costa Rican children, 1999 through 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1063–8.
11. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, et al. Communitywide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:829–33.
12. Gehanno P, Panajotopoulos A, Barry B, Nguyen L, Levy D, Bingen E, et al. Microbiology of otitis media in the Paris, France, area from 1987 to 1997. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:570–3.
13. Sih TM Acute otitis media in Brazilian children : Analysis of microbiology and antimicrobial susceptibility *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:662-6
14. Pelton S. Prospects for prevention of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2007 26(10): S20-22
15. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403–9.
16. 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.

17. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache *Lancet Infect Dis* 2010;10: 195–203
18. Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, Chonmaitree T. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Bacterial Colonization During Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2006; 117; 1823-1829.
19. 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.
20. 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.
21. Schuerman L, Borys D, Hoet B. et al. Prevention of otitis media: Now a reality? *Vaccine* 27 (2009) 5748–5754