

O papel de novas vacinas na prevenção da otite média

The role of new vaccines in the prevention of otitis media

Felippe Felix¹, Geraldo Augusto Gomes², Gustavo Augusto Porto Sereno Cabral³, Jamerson Reis Cordeiro⁴, Shiro Tomita⁵

Palavras-chave: otite média, pneumococo, vacina, vírus influenza.

Keywords: otitis media, pneumococci, vaccine, influenza virus.

Resumo / Summary

A Otite Média é uma das doenças infecciosas mais comuns da infância e a diminuição de sua incidência levaria a um grande impacto econômico e social para o mundo. Como uma das formas de prevenção temos as vacinas. As duas vacinas escolhidas para esta revisão são as vacinas antipneumocócica e antiinfluenza. Esta revisão da literatura procurou mostrar os resultados dos principais estudos sobre essas vacinas e seu papel na prevenção da otite média. A vacina antipneumocócica polissacarídea 23-valente não alterou a incidência de otite média pela ineficácia para menores de 2 anos, grupo de maior incidência dessa enfermidade. A vacina antipneumocócica heptavalente, apesar de não provocar grande queda na incidência geral de otite média, mudou o perfil de seus microorganismos causadores, diminuindo os episódios de otite média com efusão e recorrente e aumentando as otites causadas por *H. influenza*, *M. catarrhalis* e sorotipos de pneumococo ausentes da vacina heptavalente. A vacina antiinfluenza com vírus inativado mostrou-se efetiva na redução da otite média aguda nos períodos de maior incidência desse vírus. Os otorrinolaringologistas devem estar cientes do papel dessas novas vacinas já disponíveis no Brasil e seu impacto na redução da otite média, para saber orientar adequadamente os seus pacientes.

Otitis media is one of the most common infectious diseases of infancy; a reduction in its incidence would have a significant economic and social impact. Vaccines may play a role in the prevention of otitis media. This report discusses vaccines against pneumococci and influenza viruses. We reviewed the literature for results of studies examining the role of these vaccines in the prevention of otitis media. The 23-valent polysaccharide anti-pneumococcal vaccine did not modify the incidence of otitis media in children aged 2 years less, the age group with the highest incidence of otitis. The heptavalent anti-pneumococcal vaccine did not significantly reduce the incidence of otitis media overall. This vaccine did, however, reduce the number of episodes of otitis media with effusion and the number of recurrences; it also altered the profile of causative microorganisms by increasing otitis caused by different microorganisms. We found the inactivated anti-influenza virus vaccine to be effective in reducing otitis media during peak incidence periods of influenza. As these new vaccines are currently available in Brazil, otolaryngologists must be aware of their potential role and impact in the reduction of otitis media, to counsel patients appropriately.

¹ Médico Otorrinolaringologista, Mestrando da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

² Médico Otorrinolaringologista, Mestrando da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

³ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

⁴ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

⁵ Professor Titular de Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Av. Brigadeiro Trompowski sem número Ilha do Fundão Rio de Janeiro RJ.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 10 de setembro de 2006. cod. 3386.

Artigo aceito em 4 de dezembro de 2006.

INTRODUÇÃO

Mais de 75% das crianças apresentam pelo menos um episódio de otite média aguda (OMA) até os 3 anos de idade¹. Além disso, estima-se que 24,5 milhões de casos de OMA ocorrem anualmente nos Estados Unidos (EUA) e são responsáveis por 33% das consultas médicas e 40% do uso de antibiótico em menores que 5 anos neste país². Assim, a prevenção da otite média provocaria um grande impacto econômico e social.

Entre as formas de prevenção temos as vacinas que, por definição, são substâncias capazes de ativar uma resposta imune adquirida que defenda o organismo ante um ataque determinado, seja viral ou bacteriano.

Nesta revisão, abordaremos as vacinas antipneumocócica e antivírus influenza com vírus inativado com o objetivo de mostrar ao otorrinolaringologista as novas vacinas disponíveis e o impacto destas na incidência de otite média aguda.

A) Vacina antipneumocócica polissacarídica 23-valente:

A vacina, surgida em 1983, inclui os polissacarídeos purificados da cápsula de 23 sorotipos do pneumococo: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F, que representam 85% a 90% dos sorotipos responsáveis pela doença invasiva nos EUA e pouco mais de 80% no Brasil³.

Acima de 2 anos de idade, esta vacina apresenta eficácia de 56 a 81% na prevenção de doença pneumocócica invasiva. Não foi demonstrada eficácia, mesmo em imunocompetentes, na prevenção de doenças que não cursam com bacteremia, como na otite média⁴.

Apesar do grande espectro de ação, a resposta imune que gera é célula T independente, ou seja, são estimulados apenas linfócitos B, levando a uma resposta de curta duração e não-indutora de memória imunológica. Assim, não consegue gerar uma resposta imune eficaz na faixa etária menor que 2 anos, principal presença de otite média.

A vacina é dose única e a revacinação não é indicada de maneira rotineira. Indicações:

- Todos maiores de 65 anos;
- Pessoas entre 2 e 65 anos com risco aumentado de infecção pneumocócica grave e imunocompetentes com: doenças crônicas cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, diabetes, alcoolismo, fístula liquórica ou asplenia anatômica ou funcional (anemia falciforme);
- Pessoas entre 2 e 65 anos com risco aumentado de infecção pneumocócica grave e imunodeprimidos por: infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, imunodeficiência congênita, leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, insuficiência renal crônica ou síndrome nefrótica, após transplante de medula óssea ou de órgãos sólidos ou uso de quimioterapia imunodepressora.

B) Vacina antipneumocócica heptavalente conjugada:

A vacina heptavalente foi licenciada desde fevereiro de 2000 nos EUA e apresenta-se na forma conjugada a proteína diftérica CRM197 (Prevnar-EUA, Prevenar-Europa) cobrindo os sorotipos pneumocócicos: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F.

O esquema de doses dessa vacina encontra-se na Tabela 1, e suas indicações são para:

- Todas as crianças menores de 2 anos;
- Crianças de 2 a 5 anos com anemia falciforme, asplenia anatômica ou funcional, doença pulmonar e cardíaca crônica, diabetes, insuficiência renal crônica/ síndrome nefrótica, fístula liquórica e imunossuprimidas;
- Crianças que irão receber implante coclear.

As vacinas conjugadas, que consistem de polissacarídeos da cápsula do pneumococo conjugados a uma proteína carreadora, no caso, a proteína diftérica CRM197, induzem uma imunidade célula T dependente, resultando em maior resposta dos anticorpos e memória imunológica, sendo eficaz desde o nascimento, diferente da vacina polissacarídica 23-valente.

Tabela 1. Esquema recomendado para vacina antipneumocócica conjugada heptavalente em lactentes e crianças previamente não-vacinadas.

Idade na 1ª dose (meses)	Série primária	Dose Adicional
2-6	3 doses, com intervalo de 2 meses	1 dose, com 12-15 meses
7-11	2 doses com intervalo de 2 meses	1 dose, com 12-15 meses
12-23	2 doses com intervalo de 2 meses	Não necessária
24-59		
Crianças saudáveis	1 dose	Não necessária
Crianças com doença de base ou imunodepressão	2 doses, com intervalo de 2 meses	Não necessária

A eficácia da vacina conjugada contra doença pneumocócica invasiva e pneumonia em crianças foi demonstrada em diversos estudos. Houve diminuição de mais de 85% na incidência de doença pneumocócica invasiva causada pelos sorotipos presentes na vacina e diminuição em 20% de pneumonia comprovada radiograficamente^{5,6}. E com relação à otite média, o que podemos esperar de redução?

Considerando que:

- O *Streptococcus pneumoniae* causa cerca de 50% das OMAs⁷;
- Os sorotipos da vacina são cerca de 75% dos causadores de OMA pneumocócica⁷;
- A eficácia estimada da vacina conjugada heptavalente é de 60%^{5,8}.

Com base nesses dados, teríamos uma redução esperada na incidência geral de OMA de cerca 15 a 20%. No entanto, diferentes estudos mostraram uma redução de cerca de 6%^{8,9}. Este fato pode ser explicado pelo fenômeno de substituição, onde alguns sorotipos do pneumococo e outras bactérias não incluídas na vacina estão se proliferando e ocupando o lugar daqueles incluídos. Houve um aumento de 27 a 33% das OMA pneumocócicas causada por outros sorotipos não presentes na vacina heptavalente^{6,10,11}. Além disso, segundo o trabalho de Block et al.¹², houve um aumento proporcional de OMA por *H. influenza* e *M. catarrhalis* no período pós-vacina (ver Tabela 2), acompanhado da redução das OMA por pneumococo.

Tabela 2. Distribuição de bactérias na etiologia da OMA nos períodos pré e pós-vacina conjugada antipneumocócica heptavalente.

Block et al.	Período Pré-vacina	Período Pós-Vacina
<i>S. pneumoniae</i>	49%	32%
<i>H. influenza</i>	39%	53%
<i>M. catarrhalis</i>	9%	12%

No Brasil, encontramos alguns sorotipos (1 e 5), não tão comuns nos EUA, com prevalência significativa, contribuindo para até 20% das infecções pneumocócicas¹³. Em nosso país, os sorotipos presentes na vacina corresponderiam a cerca de 63,5% do total de infecções pneumocócicas¹³, diferente dos 75% encontrados nos estudos americanos. Portanto, a expectativa para o Brasil é de um resultado final, na redução da incidência geral de OMA, inferior a 6%.

A resistência antibiótica pneumocócica a penicilina, macrolídeos e a múltiplas drogas era reportada, principalmente, em 5 sorotipos: 6B, 9V, 14, 19F e 23F^{14,15}. Estes sorotipos estão incluídos na vacina heptavalente e a diminuição dos quadros causados por esses microorganismos está associada à redução na resistência antibiótica do pneumococo.

Como as crianças vacinadas funcionavam como principais carreadoras da bactéria, a diminuição de sua disseminação repercutiu positivamente também na população não-vacinada. Houve uma diminuição da circulação de germes resistentes, com uma redução na incidência de infecção pneumocócica resistente à penicilina em indivíduos de 20 a 39 anos (de 47%) e maiores de 65 anos (de 37%) comparando o período pré e pós-presença da vacina conjugada¹⁴.

Com relação à otite média com efusão (OME) com necessidade de colocação de tubos de ventilação, houve redução de 20,1% em estudo norte-americano⁵ e de 39% num estudo da Finlândia¹⁶.

A otite média recorrente (quatro casos em seis meses ou mais que cinco em um ano) apresentou uma

redução de incidência, nos grupos vacinados, de 11,9%⁵ e em casos com frequência maior de infecção (5 episódios em 6 meses ou mais que seis em um ano) a diminuição foi de 22,8%.⁵ No entanto, crianças já com otite média recorrente que receberam vacina heptavalente ou vacina polissacarídea 23-valente não apresentaram alteração na recorrência comparadas com o grupo controle, segundo Veenhoven et al.¹⁷. Isto sugere que, uma vez que a recorrência esteja estabelecida, a vacinação atualmente disponível não parece ser útil.

Com base nesses dados, ocorrerá uma alteração no perfil da OMA pós-vacina conjugada heptavalente. Esta mudança poderá se caracterizar por uma probabilidade menor de ocorrência de casos causados pelo sorotipos de *S. pneumoniae* presentes na vacina, conduzindo a casos mais leves com menor chance de OME e recorrência. Além disso, também é esperado menor incidência de *S. pneumoniae* resistente à penicilina e aumento na incidência de *H. influenza* e *M. catarrhalis* com necessidade maior de uso de antibióticos para organismos produtores de beta-lactamase.

C) Vacina anti-vírus Influenza com vírus inativado:

Crianças com Infecção de vias aéreas superiores por Influenza podem desenvolver OMA em cerca de 20% dos casos, principalmente, nos menores de 2 anos¹⁸.

A vacinação com vírus inativado só pode ser utilizada para maiores de 6 meses e deve ser renovada anualmente, pelas constantes mutações virais. As crianças menores de 9 anos, que receberem a vacina pela primeira vez, devem receber um reforço com intervalo de quatro a seis semanas, sendo que, nas vacinações subseqüentes, apenas uma dose anual é suficiente³.

Em 2003, o Comitê de Aconselhamento em Práticas de Imunização dos EUA recomendou a introdução da vacina com vírus inativado nos EUA para crianças entre 6 e 23 meses devido à demonstração em diferentes estudos da diminuição da hospitalização¹⁹. No Brasil a vacina contra o vírus Influenza faz parte do calendário de rotina do Programa Nacional de Imunização para pessoas com 60 anos ou mais e para os seguintes grupos de risco³:

- HIV/AIDS;
- Transplantados de órgãos sólidos e medula óssea;
- Doadores de órgãos sólidos e medula óssea cadastrados nos programas de doação;
- Imunodeficiência congênita, devido a câncer ou terapêutica;
- Profissionais de saúde e comunicantes de imunodeprimidos;
- Cardiopatias, pneumopatias crônica e asma;
- Asplenia anatômica ou funcional;
- Diabetes;
- Fibrose Cística;

- Trissomias;
- Implantes cocleares;
- Doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
- Usuários crônicos de ácido acetilsalicílico;
- Nefropatia crônica / síndrome nefrótica.

Com relação à otite média, Clement et al.²⁰ e Hekkinen et al.²¹ mostraram uma redução na incidência de OMA em 32 a 36% no período de maior prevalência de infecção pelo vírus Influenza com o uso da vacina de vírus inativado.

Hoberman et al.²², em 2003, mostraram que em crianças na faixa etária de 6 a 24 meses não apresentaram alteração na frequência de Otite Média Aguda. Este estudo foi muito contestado pois, no período em que foi realizado, houve baixa incidência de Influenza, além disso, não utilizou crianças de creches (maior predisposição a infecções por Influenza) e apresentou faixa etária menor (média de 18 meses) que outros estudos semelhantes.

Ozgur et al.²³ mostraram, em 2006, num grupo de crianças entre 6 meses e 5 anos, uma redução na incidência de OMA de 50,9% comparada com o grupo controle e de 26,7% no total de otite média com efusão num período de acompanhamento de 6 meses.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vacina antipneumocócica heptavalente, apesar de não provocar uma redução importante na incidência geral da otite média aguda, irá alterar o perfil microbiológico desta enfermidade, com menor incidência de sorotipos de pneumococo com resistência antibiótica, menor incidência de otite média recorrente e otite média com efusão. Além disso, uma possível redução na necessidade do uso de antibióticos pode ser esperada, já que microorganismos de menor virulência terão um aumento importante na etiologia da OMA.

Com relação à vacina antivírus Influenza atualmente disponível no país, foi mostrada redução na incidência de otite média aguda sazonalmente, no período anual de maior infecção pelo vírus. No entanto, fora desse período e em crianças sem fatores de risco para Influenza, não apresentou alteração no resultado final em relação ao grupo controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alho OP, Koivu M, Sorri M, Rantakallio P. The occurrence of acute otitis media in infants: a life-table analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991;21:7-14.
2. Wang EE, Einarson TR, Kellner JD, Conly JM. Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections. *Clin Infect Dis* 1999;29:155-60.
3. Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais 2006. Brasília, Fundação Nacional de Saúde, Programa Nacional de Imunização 2006, p.96-107.
4. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin AS, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999, p.533-608.
5. Black S, Shinefield H, Fireman B. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
6. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R et al. Efficacy and safety of seven valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomized trial. *Lancet* 2003;362: 355-61.
7. 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;12:488-94.
8. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
9. Black S, Shinefield H, Baxter R, 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, 23:485-489.
10. O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2003, 21:1815-1825.
11. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004, 4:144-154.
12. Block SL, Hedrick J, Harrison C. Routine use of Prevnar in a pediatric practice profoundly alters the microbiology of acute otitis media. Paper presented at: Pediatric Academic Society Annual Meeting, 2003, Seattle, WA.
13. Brandileone MCC, Di Fabio JL, Vieira VSD, Zanella RC, Casagrande ST, Pignatari AC, et al. Geographic distribution of penicillin resistance of Streptococcus pneumoniae in Brazil: genetic relatedness. *Microbiol Drug Resistance* 1998;4:209-17.
14. Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al.: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
15. Jacobs MR. Prevention of otitis media: role of pneumococcal conjugate vaccines in reducing incidence and antibiotic resistance. *J Pediatr* 2002;141:287-93.
16. Palmu AA, Verho J, Jokinen J et al. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:732-8.
17. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;361:2189-95.
18. Heikkinen T, Chonmaitree T. Importance of Respiratory Viruses in Acute Otitis Media. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:230-41.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(RR-8):1-34.
20. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1113-7.
21. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *AJDC* 1991;145:445-8.
22. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1608-16.
23. Ozgur SK, Beyazova U, Kemaloglu YK, Maral I, Sahin F, Camurdan AD, Kizil Y. Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccine for Prevention of Otitis Media in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:401-4.