

*Conceitos Atuais sobre a Vacina Conjugada Heptavalente para o *S. pneumoniae* (VCP-7) e o Tratamento da Otite Média Aguda*

Tania Sih e Lucia Ferro Bricks

Contexto clínico

Devido ao aumento na prevalência de cepas de *S. pneumoniae* resistentes (Sp-R) aos antibióticos, desde 1998, nas recomendações (*guidelines*) do CDC (Centers for Disease Control) para diagnóstico e conduta em otite média aguda (OMA) a prescrição de doses altas de amoxicilina (80 a 90 mg/kg/dia) tem sido preferida para tratar lactentes com diagnóstico confirmado de OMA e crianças com risco alto para infecção por Sp-R, como as que freqüentam creches ou as que foram tratadas recentemente com antibióticos. Entretanto, Dowel et al. (1999) questionam se o uso de doses altas de amoxicilina é mais apropriado do que o uso de doses convencionais (40-45 mg/kg/dia), tendo em vista as amplas variações nas taxas de infecção respiratória aguda causada por cepas de Sp-R em diferentes regiões dos EUA.

As discussões sobre a melhor estratégia para tratar crianças com OMA ficaram mais acaloradas nos últimos dois anos, quando surgiram as evidências de que a introdução da vacina conjugada heptavalente contra o *Streptococcus pneumoniae* (VCP-7) no calendário de vacinação americano foi responsável por modificações significativas na etiologia das OMA e na colonização das vias respiratórias de crianças vacinadas por Sp-R.

Garbutt et al. (2006) conduziram um estudo que incluiu 327 crianças menores de sete anos de idade, atendidas em consultórios da região de St Louis, Missouri, com queixa de infecção respiratória aguda (IRA). Foram excluídas do estudo as crianças que receberam tratamento com antibiótico nas últimas quatro semanas e colhidos *swabs* da nasofaringe das participantes para isolamento do *S. pneumoniae* e avaliação da resistência à penicilina e amoxicilina. Quando a concentração inibitória mínima (CIM) estava acima de 1,2µg/mL, as cepas de Sp foram consideradas resistentes à penicilina (Sp-RPEN) e se a CIM > 2µg/mL, a cepa foi considerada resistentes à amoxicilina (Sp-RAMOX). De 2000 a 2004, a cobertura vacinal com três doses da VCP-7 aumentou de 0% para 54%; o percentual de portadores do *S. pneumoniae* na nasofaringe permaneceu estável (39%), mas a prevalência de Sp-RPEN diminuiu de 25% para 12%. A prevalência de Sp-RAMOX permaneceu abaixo de 5% durante todo o período de estudo. Os autores afirmam que: “a introdução da vacina VCP-7 no calendário de vacinação americano foi responsável por: a) redução significativa nas doenças invasivas causadas pelos sorotipos de pneumococo (ST) relacionados com a VCP-7; b) queda na prevalência dos ST resistentes à penicilina; c) redução de 6 a 9% no

número de episódios de OMA em crianças menores de dois anos de idade; d) redução nas falhas de tratamento da OMA”. “O impacto do uso disseminado da VCP-7 na epidemiologia da OMA na comunidade ainda não é de todo conhecido e será necessário reavaliar os *guidelines* para o tratamento da OMA”.

Garbut et al. (2006) acreditam que “o tratamento sintomático e a observação cuidadosa devem ser considerados como primeira linha de abordagem na maioria das crianças com OMA não grave e não complicada”. “Na nossa comunidade (St Louis, Missouri), onde a prevalência de cepas de SP-RAMOX é baixa (<5%), a dose-padrão da amoxicilina (40 - 45 mg/kg por dia) deve ser indicada para crianças com OMA que receberam três doses da VCP-7, independentemente da idade e do tipo de cuidados que recebe (se fica em casa ou freqüenta creche ou berçário); doses altas de amoxicilina (80 a 90 mg/kg/dia) deverão ser reservadas para crianças que receberam menos de três doses da VcP-7 ou que foram tratadas recentemente com antibióticos”.

O estudo conduzido em St Louis apresenta as seguintes limitações: a) as amostras foram colhidas de crianças de uma mesma área geográfica; b) a amostra foi pequena; c) o estudo não foi randomizado; d) não foi possível avaliar as recomendações específicas para o tratamento de acordo com a gravidade da doença; e) o uso de amostras da nasofaringe não é padrão para avaliar as cepas de *S. pneumoniae* que causam OMA e sua resistência aos antibióticos. Portanto, a validade externa das conclusões dos autores não pode ser estimada. Em três estudos em que os agentes etiológicos da OMA foram isolados diretamente da orelha média, verificou-se nítida redução na prevalência de OMA causadas pelos ST vacinais (Sp-R), após a introdução da VCP-7 nos EUA; entretanto, houve um aumento na taxa de OMA causadas por ST não incluídos na vacina assim como na taxa de OMA causadas por *H. influenzae*.

Outros estudos sobre colonização das vias aéreas em crianças e adultos também evidenciaram a substituição dos ST vacinais por outros ST e bactérias.

Como os ST vacinais são os principais responsáveis por doenças invasivas causadas por Sp, constituem a maioria das cepas de Sp-R (> 90%) e a VCP-7 reduz o estado de portador dessas cepas, sua introdução no calendário americano foi responsável pela diminuição na prevalência de doenças causadas por Sp-R em crianças vacinadas e também em pessoas não vacinadas, devido à imunidade coletiva (redução na transmissão do agente).

Apesar da redução observada na prevalência de doenças invasivas e não invasivas causadas por Sp-R após a introdução da VCP-7 nos EUA, o fenômeno da substituição dos ST vacinais por outros ST de Sp e por *H. influenzae* é motivo de preocupações e há consenso de que se não forem adotadas medidas para o uso criterioso de antibióticos em crianças com OMA, rapidamente, essas outras bactérias se tornarão resistentes aos antibióticos.

Estudos recentes indicam que substituir a prescrição de antibióticos pelo uso de analgésicos e orientação para reavaliar a criança (*wait and see*) é capaz de reduzir em mais de 60% o uso de antibióticos, sem aumentar o número de complicações. Entretanto, para que esta medida seja efetiva, é necessário investir na educação de médicos e leigos, assim como é fundamental garantir o acesso das crianças a

serviços médicos para que sejam reavaliadas e tratadas se apresentarem quaisquer sinal de complicação.

Recomendações para crianças brasileiras

No Brasil, embora tenha sido verificado um aumento substancial na prevalência de doenças pneumocócicas invasivas causadas por cepas resistentes à penicilina nos últimos cinco anos, existem poucas informações sobre os padrões de resistência de Sp que causam OMA e sobre as cepas que colonizam as vias respiratórias das crianças. Os poucos estudos publicados sobre esse tema revelam que as taxas de colonização das vias respiratórias por Sp-R são variáveis, mas bem inferiores em comparação com as observadas nos EUA no final dos anos 90, quando foram estabelecidas as orientações para o uso de altas doses de amoxicilina para tratar crianças com OMA.

No Brasil, a VCP-7 não faz parte do calendário de rotina, sendo administrada gratuitamente nos CRIES (Centros de Referências de Imunizações Especiais) apenas para os grupos de alto risco. Neste grupo, indiscutivelmente a conduta é tratar todas as OMA com antibiótico, independentemente da condição de vacinação.

Crianças previamente saudáveis que apresentam OMA com febre baixa e otalgia pouco importante, mais provavelmente apresentam OMA de etiologia viral, sendo mais apropriada a prescrição de analgésico e orientação para retorno após 48 a 72 horas, caso a febre não desapareça ou a criança apresente piora clínica, independentemente de terem sido vacinadas ou não com a VCP-7.

Crianças que receberam pelo menos três doses da VCP-7 apresentam menor chance de serem colonizadas por cepas resistentes de Sp e, se houver indicação de antibiótico (febre alta, otalgia importante), a melhor opção é iniciar o tratamento com amoxicilina, em doses habituais.

A maior dúvida sobre tratar ou não com antibiótico e utilizar dose habitual ou alta de amoxicilina como antibiótico de primeira escolha ocorre nos casos em que a criança tem baixa idade, não foi vacinada, freqüenta creches e, devido às condições socioeconômicas precárias, não tem retorno garantido para reavaliação. Tendo em vista que a prevalência de portadores sãos de Sp-RAMox é desconhecida na maioria das regiões do nosso país, que nem todas as OMA são causadas por Sp-R e que a maioria das OMA tem cura espontânea, acreditamos que o tratamento deve ser iniciado com amoxicilina em doses habituais, a menos que a criança tenha recebido antibióticos há menos de um mês (maior risco de colonização por Sp-R), independentemente de ter ou não recebido a VCP-7.

É fundamental orientar os familiares sobre a necessidade de reavaliar a criança se a febre persistir ou se houver piora clínica nas próximas 48 a 72 horas. Nesta situação, recomenda-se trocar o antibiótico para medicamentos com ação efetiva contra Sp-R e *H. influenzae* produtores de beta-lactamase.

Dagan et al. (2006) afirmam que “todos os antibióticos podem causar aumento na resistência bacteriana, porém, dentre os indicados para tratar OMA, a associação amoxicilina/clavulanato (com doses altas de amoxicilina) é que acarreta menor risco para induzir a emergência de cepas resistentes, sendo a mais apropriada nos casos de falha terapêutica no tratamento da OMA”.

Leituras recomendadas

1. Bauchner H, Marchant CD, Bisbee A, Heeren T, Wang B, McCabe M, Pelton S; Boston-Based Pediatric Research Group Effectiveness of Centers for Disease Control and Prevention recommendations for outcomes of acute otitis media. *Pediatrics*. 2006; 117: 1009-17.
2. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, Keegan E. Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:829-33.
3. Bricks LF, Berezin E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82 (3 Suppl): S67-74.
4. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23:824-8.
5. Dagan R, Barkai G, Leibovitz E, Dreifuss E, Greenberg D Will reduction of antibiotic use reduce antibiotic resistance? The pneumococcus paradigm. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:981-6.
6. 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.
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. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance--a report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1-9.
9. Garbutt J, Rosenbloom I, Wu J, Storch GA. Empiric first-line antibiotic treatment of acute otitis in the era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*, 2006; 117:1087-94.
10. Garbutt J, St Geme JW 3rd, May A, Storch GA, Shackelford PG. Developing community-specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media: is high-dose amoxicillin necessary? *Pediatrics*. 2004; 114:342-7.
11. Le Saux N, Gaboury I, Baird M, Klassen TP, MacCormick J, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. *CMAJ*. 2005; 172: 335-41.
12. McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, Baldwin CD. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics*. 2005; 115: 1455-65.
13. McEllistrem MC, Adams JM, Patel K, Mendelsohn AB, Kaplan SL, Bradley

- JS, Schutze GE, Kim KS, Mason EO, Wald ER. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:1738-44.
14. Millar EV, O'Brien KL, Watt JP, Bronsdon MA, Dallas J, Whitney CG et al. Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:8-15.
 15. Porat N, Arguedas A, Spratt BG, Treffler R, Brilla E, Loaiza C et al. Emergence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2004; 190: 2154-61.
 16. Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296: 1235-41.