SIMONE VIEIRA

Avaliação das concentrações de anticorpos aos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F de *Streptococcus pneumoniae* antes e depois da aplicação da vacina conjugada 7 – valente, em crianças com insuficiência renal crônica em tratamento conservador e diálise

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Vera Hermina Kalika Koch

São Paulo

2007

Dedicatória

Dedico esta tese aos meus pais, Angela e Parcídio, por todo o sacrifício de vida que fizeram para que eu chegasse até aqui, por terem me dado a vida e a quem sempre dedicarei todas as minhas conquistas.

Agradecimentos

À Dra Vera H.K.Koch por ter me dado a oportunidade de ingressar na especialidade de Nefrologia Pediátrica, pela orientação desta tese, pelas valiosas sugestões e pelo estímulo e dedicação à pesquisa científica, todo o meu respeito, admiração e gratidão.

Às minhas irmãs Shirley, Silvana e Solange por fazerem parte da minha vida e dividirem sempre comigo as vitórias e as conquistas, além de torcerem constantemente pelo meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus sobrinhos Bianca e Lucas, que agitam e tornam as nossas vidas mais alegres, traduzindo o verdadeiro significado a todos os nossos esforços,

A toda a minha família, pelo suporte emocional fundamental para superar as dificuldades

Ao Dr Ulysses Doria Filho pelo auxílio na revisão da análise estatística, obrigada pela paciência, pelas sugestões. A sua contribuição foi fundamental para a conclusão desta tese

À bibliotecária Mariza Kazue U. Yoshikawa, pela amizade e incansável ajuda no levantamento e revisão bibliográfica

À Adriana e Solange, do departamento de pós- graduação, por terem guiado meus passos durante toda a trajetória na pós- graduação, cuidando para que eu não perdesse nenhum prazo..

À Dra Helena Keico Sato e Dr. Evandro R. Baldacci por terem idealizado e viabilizado toda uma linha de pesquisa da qual este trabalho é parte integrante.

A Dra. Maria Fujimura pela amizade, incentivo e apoio a esta pesquisa, e por ter me acompanhado, desde o início da minha formação em Nefrologia Pediátrica, grande mestra, uma pessoa inesquecível, sempre carinhosa e acolhedora em todos os momentos.

À equipe do ICB 4, especialmente à Mariana, pela realização das sorologias para o pneumococo e por ter me recebido no laboratório me ajudando a entender a metodologia laboratorial

À Dra Maria Fernanda C. Camargo, responsável pela minha formação em hemodiálise, por sua amizade, colaboração na casuística desta pesquisa, pela confiança em mim depositada e por ter me fornecido a oportunidade de trabalhar com hemodiálise.

Ao Dr. Francisco Mendes, exemplo de competência profissional, luta e perseverança, a despeito da sua partida, a sua presença é constante. Agradeço as palavras que em um certo momento fizeram toda a diferença.

À equipe da hemodiálise do hospital Samaritano, e em especial a Cristina, Vivian, Lilian, Eliana, Dra Vanda agradeço a amizade e o apoio.

Aos “meninos da hemodiálise”, Rogério, Francisco e Luiz pela amizade, a ajuda na coleta das sorologias dos pacientes e por terem dividido comigo vários momentos de ansiedade durante a trajetória na pós – graduação.

À minha amiga Marini Langner, sempre prestativa e generosa, grande amiga nas horas mais difíceis, amizade que nem o tempo nem a correria do dia a dia conseguem abalar.

Ao Dr. Francisco Belfort, médico, sinônimo de humanidade e profissionalismo, a quem eu agradeço todos os dias por ter entrado em minha vida e permitir que eu chegasse até aqui

Às amiga Marta, Sônia, Izabel e Jussara que me acompanharam durante a trajetória na pós-graduação, obrigada pelos conselhos, desabafos, e pela amizade.

À equipe da Nefrologia Pediátrica, em especial, à Dra Èrica, Dra Benita e Dra Maria Helena que fizeram parte da minha formação acadêmica.

À enfermagem da sala de vacinação, obrigada pela ajuda na aplicação das vacinas, etapa fundamental para a execução deste trabalho

À todas as crianças que participaram deste estudo possibilitando esta pesquisa

A todas as mães das crianças com IRC, dignas, corajosas, abnegadas, incansáveis na sua batalha, que aceitaram participar deste estudo em benefício dos filhos, e cumpriram o compromisso até o final.

A Deus, agradeço cada dia da minha vida e por guiar essa jornada.

De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertação, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Annelise C. da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo. Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals in index Medicus*

Sumário

Listas de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1. Introdução	1
1.1. Insuficiência renal crônica	2
1.2. Aspectos imunológicos relacionados à uremia	6
1.2.1. A resposta vacinal como modelo de estudo das alterações da resposta imune no urêmico	11
1.3. Aspectos imunológicos da criança com Insuficiência renal crônica	14
1.4. Resposta vacinal na criança imunocompetente	18
1.5. Resposta vacinal em pacientes pediátricos com insuficiência renal crônica	21
1.6. O <i>Streptococcus pneumoniae</i> , aspectos microbiológicos, epidemiológicos e clínicos	36
1.7. As vacinas antipneumocócicas	51
1.7.1. Vacina contra pneumococo polissacarídica 23 valente	51
1.7.2. Vacina pneumocócica conjugada 7 - valente	54
2. Objetivo	67
3. Métodos	69
3.1. Casuística	70
3.2. Método laboratorial	74
3.3. Critérios para a interpretação de anticorpos ao pneumococo	77
3.4. Método estatístico	79

4. Resultados	80
4.1. Anticorpos a cada sorotipo isoladamente	81
4.1.1. Pré – imunização	81
4.1.2. Pós – imunização	82
4.1.3. Pré x Pós	83
4.1.4. Delta	83
4.1.5. Segundo critérios de “produção adequada” de anticorpos	84
4.2. Resposta de anticorpos à vacinação	88
4.3. Efeitos adversos	89
5. Discussão	102
6. Conclusões	113
7. Anexos	115
A. termo de consentimento	116
B. Relatório de efeitos adversos	119
C. Identificação dos pacientes	120
8. Referências	121

Lista de Abreviaturas e Siglas

AAP – *American Academy of Pediatrics*

Ac (s) – anticorpo (s)

ACIP – *Advisory Committee on Immunization Practices*

Ag (s) – antígeno (s)

AgHBS – antígeno da superfície do vírus da hepatite B

APC – células apresentadoras de antígeno

BCG – Bacilo de Calmett e Guérin (vacina contra tuberculose)

C3 / C4 – complemento

CD – “cluster of differentiation” – marcador fenotípico de células

CDC – “*Center for Disease Control*” – Centro de Controle de Doenças

Célula NK – célula *natural – Killer*

CIM – concentração inibitória mínima

CPD – diálise peritoneal contínua

DP – diálise peritoneal DPAC – diálise peritoneal contínua ambulatorial

DPAC – diálise peritoneal contínua ambulatorial

DPT – vacina contra difteria – pertussis - tétano

DRC – doença renal crônica

dT – vacina contra difteria e tétano (dupla tipo adulto)

ELISA – “enzyme linked immunosorbent assay” – ensaio imunoenzimático

EUA – Estados Unidos da América

Fc – *fragmento cristalizável*

Fc γ R – receptor gama para o fragmento Fc

G1 – Grupo 1

G2 - Grupo2

GKP – Grupo Kaiser Permanente

GM – CSF – fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos

Hib – vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b

HLA – “histocompatibility leucocyte antigen” – Ag leucocitário de histocompatibilidade

IC – Intervalo de confiança

IFN – interferon

IFN γ – interferon γ

Ig (s) – imunoglobulinas

IL – interleucina

IPV – *Inactivated poliovirus vaccine* (vacina contra virus da poliomielite inativado)

IRC – insuficiência renal crônica

MHC – “major histocompatibility complex” - complexo de histocompatibilidade principal

mL – mililitro

MMR – Vacina contra Sarampo, Caxumba e Rubéola

NAPRTCS – *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*

ng - nanograma

NKF – *National Kidney Foundation*

μ g – micrograma

OMA – otite média aguda

OPAS – Organização Panamericana de Saúde

OPD – diidrocloreto de ortofenilenodiamina

OPV – vacina oral contra poliomielite

PBS – tampão citrato – fosfato

Ps – polissacarídeo

Ps-C – polissacarídeo C

RFG – ritmo de filtração glomerular

RIA – “radioimmunoassay” – radioimunoensaio

RVU – refluxo vésico – ureteral

SCR – vacina contra Sarampo – Caxumba – Rubéola

sIL – 6R – receptor solúvel de interleucina 6

S.pneumoniae – *Streptococcus pneumoniae*

SIREVA – “regional System for Vaccines” – Sistema Regional de Vacinas

SPRD – *S. pneumoniae* resistentes à penicilina

TCR – “T – cell receptor” – receptor de linfócito T

Th – “T helper” – linfócito T auxiliador

TNF – β – fator de necrose tumoral – beta

Tx – transplante renal

VPC7V – vacina pneumocócica conjugada 7 – valente

VPP23V – vacina contra pneumococo polissacarídica 23 valente

Lista de Símbolos

% - percentagem

< - menor

> - maior

$\leq$ - menor e / ou igual

$\geq$ - maior e / ou igual

Mcg – micrograma

mL/ min/ $1,73\text{m}^2$ - mililitro por minuto por $1,73$ metro quadrado

Lista de Tabelas

TABELA 1 – Fases da Doença Renal Crônica, e os cuidados propostos para cada fase (NKF, 2002)	4
TABELA 2 – Etiologia da IRC pediátrica – adaptado de NAPRTCS (2006) e ITALKID (2003)	5
TABELA 3 – Dados relevantes dos estudos demonstrando as alterações dos parâmetros imunológicos em crianças com IRC	17
TABELA 4 – Resposta imune normal induzida pelas vacinas	18
TABELA 5 – Calendário de vacinação da criança com doença renal crônica (Rcomendações da Academia Americana de Pediatria e do Advisory Committee Immunization Practices, ACIP, 2000)	34
TABELA 6 – Frequência de <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolados em crianças na América Latina	46
TABELA 7 – Estudos clínicos sobre a eficácia das vacinas pneumocócicas conjugadas	59
TABELA 8 – Declínio da doença pneumocócica invasiva causada pelos sorotipos relacionados à vacina, em 1994 – 2002	64
TABELA 9 – Esquema recomendado para a vacina pneumocócica conjugada 7 - valente (VCP 7V) em lactentes e crianças não vacinadas, de acordo com a faixa etária	65

TABELA 10 – Distribuição da casuística do estudo, segundo o valor máximo, mínimo e a mediana de idade cronológica e o sexo, nos grupos 1 e 2	72
TABELA 11- Distribuição da casuística do estudo segundo a etiologia da IRC nos grupos 1 e 2	72
TABELA 12 – Distribuição dos pacientes quanto ao estado nutricional, escore Z ajustado para a idade, peso ajustado para a idade e peso ajustado para a estatura, nos 2 grupos	73
TABELA 13 – Percentagem (%) de pacientes com IRC com diferentes concentrações de anticorpos pré – vacinação, aos sorotipos 4,6,9,14,18,19 e 23 do <i>S. pneumoniae</i> , em pacientes com IRC em tratamento conservador (grupo 1) e diálise (grupo 2)	89
TABELA 14 – Concentração de IgG aos sorotipos 4,6,9,14,18,19e23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> pré , pós- imunização, e delta (pós/pré) em crianças portadoras de IRC em tratamento conservador (grupo 1)	90
TABELA 15 – Concentração de IgG (µg/ml) aos sorotipos 4,6,9,14,18,19 e 23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> pré, pós vacinação e delta (pós/pré) em crianças com IRC em tratamento dialítico (grupo 2)	91
TABELA 16 – Variação da concentração mínima, máxima de IgG (µg/ml) aos sorotipos 4,6,9,14,18,19 e 23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> pré e pós imunização em pacientes com IRC em tratamento conservador (grupo 1) e diálise (grupo 2)	92
TABELA 17 – Concentração mediana (µg/ml) de IgG pré e pós- vacinação aos sorotipos 4,6,9,14,18,19 e 23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> nos grupos 1 e 2	93

TABELA 18 – Variação do Delta (pós/ pré) de IgG mínimo e máximo aos sorotipos 4,6,9,14,18,19 e 23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> nos grupos 1 e 2	94
TABELA 19 – Concentração mediana encontrada do valor delta (pós /pré) de IgG aos sorotipos 4,6,9,14,18,19 e 23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> nos grupos 1 e 2 após a vacinação	95
TABELA 20 – Crianças com insuficiência renal crônica em tratamento conservador (Grupo 1) segundo a presença (1) ou ausência (0) de produção adequada de anticorpos aos sorotipos 4,6,9,14,18,19 e 23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> de acordo com os critérios A, B, C	96
TABELA 21 – Crianças com insuficiência renal crônica em tratamento dialítico (Grupo 2) segundo a presença (1) ou ausência (0) de produção adequada de anticorpos aos sorotipos 4,6,9,14,18,19 e 23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> de acordo com os critérios A, B, C	97
TABELA 22 – Percentagem (%) de crianças vacinadas com produção adequada de anticorpos IgG aos sorotipos 4,6,9,14,18,19 e 23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> de acordo com critérios A, B, C nos 2 grupos	98
TABELA 23 – Número de pacientes imunizados com produção adequada de anticorpos (IgG) a diferentes quantidades de sorotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de acordo com o critério C nos grupos 1 e 2	98

Lista de Figuras

FIGURA 1 – Alterações das funções imunes antígenos específicas em pacientes com insuficiência renal crônica	13
FIGURA 2 – Resposta do anticorpo aos antígenos polissacarídeos e aos polissacarídeos conjugados a proteína, adaptado de ADA, 2001	20
FIGURA 3 – Incidência e letalidade das meningites por <i>Streptococcus pneumoniae</i> no Estado de São Paulo, 1994 – 2004.....	41
FIGURA 4 – Coeficiente de incidência de meningite bacteriana segundo o agente etiológico, 1998 – 2005	42
FIGURA 5 – Mortalidade/ 100.000hab por pneumonia, por faixa etária nas regiões do Brasil, 2005	44
FIGURA 6 – Sorotipos de <i>S. pneumoniae</i> prevalentes na doença invasiva no Brasil, no período de 1993 – 2000, segundo Brandileone et al.	47
FIGURA 7 – Percentual de <i>S. pneumoniae</i> isolados no Brasil, 2000 – 2005, de acordo com o quadro clínico	48
FIGURA 8 – Resistência à penicilina,, em percentagens, no Brasil, entre as cepas invasivas, conforme dados relatados pelo Instituto Adolfo Lutz, no período de 1993 – 2004	49
FIGURA 9 – Taxa de doença invasiva entre pessoas menores de cinco anos, de acordo com a faixa etária e o ano	61
FIGURA 10 – Taxa de doença invasiva entre pessoas maiores de cinco anos de acordo com a faixa etária e o ano	61

FIGURA 11 – Número de casos de doença invasiva por ano, de acordo com a idade e a situação vacinal	63
FIGURA 12 – Número de infecções pneumocócicas invasivas associadas com o local de infecção e o ano	63
FIGURA 13 – Gráfico da Percentagem de crianças com IRC de acordo com as diferentes concentrações de IgG pré- vacinais aos sorotipos 4,6,9,14,18,19,23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> no grupo 1	99
FIGURA 14 – Gráfico da Percentagem de crianças com IRC de acordo com as diferentes concentrações de IgG pré-vacinais aos sorotipos 4,6,9,14,18,19,23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> no grupo 2	99
FIGURA 15 – Gráfico das concentrações de anticorpos IgG (µg/ml) mínima, máxima e mediana pré e pós vacinação, para os sorotipos 4,6,9,14,18,19,23 do <i>Streptococcus pneumoniae</i> nos grupos 1 e 2	100
FIGURA 16 – Gráfico da percentagem de crianças com IRC com produção adequada de anticorpos ao <i>Streptococcus pneumoniae</i> , segundo a quantidade de sorotipos analisados nos grupos 1 e 2	101

Resumo

Introdução: A vacina pneumocócica é recomendada para crianças com IRC, pelo maior risco de adquirir a forma invasiva da doença. O *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente etiológico causador de pneumonia e otite média aguda, e a segunda causa de meningite na criança. A vacina conjugada 7 – valente tem se mostrado imunogênica e com efeito duradouro em crianças normais, porém em pacientes com IRC, devido às alterações imunológicas associadas à uremia, pode resultar uma resposta sub - ótima e de vida curta. **Objetivo:** Determinar as concentrações de anticorpos da classe IgG contra os sorotipos 4,6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23 F do *Streptococcus pneumoniae*, antes e depois da administração da vacina antipneumocócica conjugada 7 – valente, em crianças portadoras de insuficiência renal crônica em tratamento conservador e diálise, e comparar a resposta entre eles. **Métodos:** Seleccionamos 48 crianças, com idade de 1 ano a 9 anos, portadoras de IRC, com depuração de creatinina ≤ 70 ml/min/1,73m², calculada pela fórmula de Schwartz, divididos em: grupo 1 (G1, tratamento conservador), e grupo 2 (G2, tratamento dialítico). Os pacientes receberam duas doses da vacina conjugada 7 – valente, com intervalo de 60 dias. A sorologia foi colhida antes da primeira dose, e 30 a 60 dias após o reforço. Os títulos de anticorpos para os sorotipos presentes na vacina (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) foram determinados pelo método imunoenzimático (ELISA). **Resultados:** A análise da concentração pré - vacinal de IgG mostrou maior percentual dos pacientes do grupo 1 e 2 com IgG $< 0,6$ para os sorotipos 4, 9 e 18, e maior percentual com IgG $\geq 1,3$ µg/ml para os sorotipos 14 e 19. Para avaliar a concentração de IgG pós - vacinal foi utilizado o cálculo de frequências com intervalo de confiança 95%(IC95), para os 7 sorotipos nos 2 grupos, utilizando – se 3 critérios : Critério A: IgG pós vacinal $\geq 1,3$ µg/ml, por este critério verificou – se frequência de resposta do G1 de 0,650 (IC95: 0,407-0,864) a 1,0 (IC95: 0,663 – 1,0) e do G2 de 0,777 (IC95: 0,399 – 0,971) a 1,0 (IC95: 0,663 – 1,0), critério B: ou seja, delta (pré/pós) $\geq 4X$, frequência de resposta G1 de 0,458 (IC95: 0,255 – 0,671) a 0,708 (IC95%: 0,488 – 0,873) e do G2 de 0,458 (IC95%: 0,255 – 0,671) a 0,708 (IC95%: 0,488 - 0,973), e critério C:isto é, delta (pré/pós) $\geq 4X$ e IgG $\geq 1,3$ µg/ml, frequência de resposta do G1 de 0,416 (IC95%: 0,221 – 0,633) a 0,625 (IC95%: 0,406 – 0,811) e do G2 de 0,416 (IC95%: 0,221 – 0,633) a 0,666 (IC95%: 0,447 – 0,843). G1 e G2 mostraram comportamento semelhante na análise das frequências de resposta, segundo os 3 critérios. **Conclusão:** Este estudo é pioneiro na avaliação da vacina antipneumocócica conjugada em crianças com IRC, e demonstrou uma boa resposta para cada critério analisado separadamente, com comportamento semelhante nos 2 grupos. A dificuldade inerente à definição de critérios de soroconversão, demonstra a necessidade de estudos multicêntricos com acompanhamento clínico e laboratorial em longo prazo para avaliar a sustentabilidade da soroconversão e a imunogenicidade da vacina.

Summary

Introduction: The pneumococcal vaccine is recommended for children with CRF due to their increased risk in acquiring the invasive form of the disease. *Streptococcus pneumoniae* is the main etiological agent that causes pneumonia and acute middle otitis and the second cause of meningitis in children. The 7-valent conjugated pneumococcal vaccine has been shown to be immunogenic and to have a lasting effect in normal children; however, in children with CRF, the vaccine can produce a suboptimal and short-lasting response due to the immunological alterations associated to uremia. **Objective:** to determine pneumococcal IgG antibodies to serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23 F before and after 7 – valent conjugated pneumococcal vaccine, in children with chronic renal failure in conservative treatment and dialysis. **Methods:** 48 children with CRF, aged 1 to 9 years, with a creatinine clearance of ≤ 70 ml/min/1.73 calculated by the Schwartz formula, were selected for the present study and divided in two groups: Group 1: conservative treatment and Group 2: dialytic treatment. The patients received two doses of the 7-valent conjugated vaccine, with a 60-day interval between them. Serological samples were collected before the first dose and 30 to 60 days after the second one. Antibody titers for the serotypes present in the vaccine (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) were determined by the immunoenzymatic method (ELISA). **Results:** The analysis of the pre-vaccinal IgG concentration showed a higher percentage of patients from Groups 1 and 2 with IgG < 0.6 for the serotypes 4, 9 and 18, and a higher percentage with pre-vaccinal IgG ≥ 1.3 g/ml for the serotypes 14 and 19. To assess the post-vaccinal IgG concentration, the calculation of frequencies with 95% confidence interval (95CI) was employed for the 7 serotypes in both groups, using three criteria: Criterion A: post-vaccinal IgG ≥ 1.3 g/ml – this criterion verified the frequency of response from G1 0,650 (IC95: 0,407-0,864) to 1,0 (IC95: 0,663 – 1,0) and G2 0,777 (IC95: 0,399 – 0,971) to 1,0 (IC95: 0,663 – 1,0), criterion B: i.e., delta (pre/post) $\geq 4X$, frequency of response from G1 0,458 (95CI: 0.255 – 0.671) to 0.708 (95CI: 0.488 – 0.873) and G2 0,458 (IC95: 0,255 – 0,671) to 0,708 (IC95: 0,488 – 0,873); criterion C: i.e., delta (pre/post) $\geq 4X$ and IgG ≥ 1.3 g/ml, frequency of response from G1 0.416 (95CI: 0.221 – 0.633) to 0,625(95CI: 0,406– 0,811) and G2 0,416 (9CI: 0,221 – 0,633) to 0.666 (95CI: 0.447 – 0.843). Groups 1 and 2 showed similar behavior at the analysis of response frequencies according to the three criteria. **Conclusion:** this is the first study to assess the conjugated pneumococcal vaccine in children with CRF, which showed good response, with a similar behavior in both groups. The inherent difficulty in defining criteria for seroconversion demonstrates the need for multicentric studies with long-term clinical and laboratory follow up, in order to assess the seroconversion duration and the vaccine immunogenicity.

1. Introdução

1.1 Insuficiência Renal Crônica

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) é uma síndrome clínica resultante de uma grande variedade de lesões renais congênitas ou adquiridas, que provocam redução do número total de néfrons funcionantes, de caráter evolutivo progressivo, determinando de forma gradativa a perda da capacidade de manutenção das funções renais homeostáticas. Este processo é extremamente insidioso, pode evoluir de maneira assintomática durante anos, até atingir de forma inevitável o estágio em que a função renal residual não seja suficiente para manter a homeostase, necessitando de terapia substitutiva renal, ou seja, diálise peritoneal, hemodiálise ou transplante renal (Harmon, 1994).

A definição de IRC foi vinculada inicialmente ao valor numérico do ritmo de filtração glomerular, estabelecido por alguns autores em $75\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ (Harmon, 1994; Ardissimo, et al., 2003; NAPRTCS, 2004). No entanto esta definição, para os conhecimentos atuais da fisiopatologia da IRC, é insuficiente, principalmente na faixa etária pediátrica, na qual o diagnóstico precoce da condição predisponente à perda funcional é fundamental para a preservação da função renal residual, atenuação dos sinais e sintomas decorrentes da falência renal gradual e otimização do crescimento (Hogg et al., 2003).

Em fevereiro de 2002 a National Kidney Foundation (NKF), elaborou um conjunto de recomendações para definir, classificar e homogeneizar o conceito de doença renal crônica em adultos e crianças (NKF, 2002). A padronização da classificação dos estágios da doença renal crônica teve como intuito o estabelecimento do diagnóstico precoce e o retardo da progressão da perda funcional

renal. Neste documento define-se como IRC, a queda do ritmo filtração glomerular (RFG) para níveis menores do que 60 ml/min/1,73m² ou a presença de anormalidades estruturais ou funcionais do rim detectadas por exame de sangue, urina, imagem ou biópsia com duração superior a três meses, independentemente de modificação simultânea do ritmo de filtração glomerular, com ênfase à proteinúria persistente como importante marcador de lesão renal. A classificação dos estágios da doença renal crônica (DRC) e o tratamento proposto em cada fase, estão discriminados na tabela 1, considerando crianças a partir dos 2 anos de idade. A interpretação do RFG em crianças com idade inferior a 2 anos deve levar em consideração que o RFG se eleva nos 2 primeiros anos de vida, até atingir os valores do adulto de 120-130ml/min/1,73m². (Heilbron et al., 1991; Atiyeh et al., 1996).

O documento NKF (2002), recomenda que o RFG seja estimado com base em fórmulas que incluam a creatinina sérica, a estatura e o sexo do paciente, a mais utilizada é a fórmula de Schwartz. (Schwartz et al., 1987).

$$\text{RFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{altura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

O valor de k foi determinado por análise de regressão, comparando-se a razão altura/creatinina com valores do RFG obtidos pela medida do “clearance” de inulina; correlaciona-se, significativamente, com a massa muscular e a excreção diária de creatinina na urina. Utiliza-se como valor de K para recém - nato de baixo peso: 0,33; para recém - nato de termo: 0,45; para crianças e adultos do sexo feminino:0,55; para adultos do sexo masculino: 0,7.

TABELA 1 – Fases da Doença Renal Crônica, e os cuidados propostos para cada fase (NKF, 2002)

RFG		Descrição	Conduta
Fase	(ml/min/1,73)		
1	≥90	Lesão renal com RFG normal ou elevado	Tratamento da condição primária e comorbidades. O risco de doença cardiovascular e de progressão da doença renal é baixo
2	60-89	Redução leve do RFG	Estimar a velocidade de progressão renal
3	30-59	Redução moderada do RFG	Avaliação e tratamento das complicações
4	15-29	Redução severa do RFG	Preparo para diálise
5	<15 ou diálise	Falência renal	diálise

A incidência da IRC na criança tem sido estabelecida através de dados obtidos de registros de diálise e transplante, porém esta casuística é subestimada, pois não considera os pacientes com IRC em terapia conservadora. Há no momento, dois importantes estudos multicêntricos prospectivos, em andamento, com o intuito de se obter informações epidemiológicas da IRC em crianças e adolescentes, o ITALKID e o NAPRTCS, descritos abaixo.

O ITALKID é um estudo prospectivo populacional iniciado na Itália, em 1990, com o desenvolvimento de um protocolo descrevendo a história natural da doença renal crônica pediátrica e identificando os fatores que a influenciam negativamente. Neste estudo constam até o momento 1197 pacientes com idade de 0 a 19 anos, com RFG < 75 ml/min/1,73m². Os dados encontrados de incidência e a prevalência da IRC foram respectivamente de 12,1 casos e 74,7 casos por milhão de população

ajustada para a idade. Ao ingresso no registro, a média de idade foi de $6,9 \pm 5,4$ anos, e a média da depuração de creatinina foi de $41,7 \pm 20,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Dentre as causas principais da IRC nesta casuística, destacam--se as malformações do trato urinário (61,2%), enquanto que doença glomerular foi responsável por 6,8% dos casos (Ardíssimo et al, 2003)

O “North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study” (NAPRTCS), constitui um registro americano e canadense, iniciado em 1987, para transplantes renais pediátricos, que passou a incluir em 1992 e 1994 respectivamente, dados sobre pacientes pediátricos em terapêutica dialítica e com IRC em tratamento conservador. Do último levantamento publicado em 2006, constam 6405 pacientes com IRC, sendo a etiologia mais freqüente a uropatia obstrutiva, conforme apresentado na tabela 2 que mostra os dados do NAPRTCS (2006) e ITALKID (2003).

TABELA 2 – Etiologia da IRC Pediátrica – adaptado de NAPRTCS (2006) e ITALKID (2003)

DOENÇA PRIMÁRIA	ITALKID (2003)	NAPRTCS (2006)
Uropatia Obstrutiva	47,3	21,6
Hipo/displasia renal/ Aplasia	13,9	17,6
Glomerulopatias	6,9	16,4
Síndrome hemolítico urêmica	3,6	2,1
Doenças hereditárias	15,5	8,4
outras	9,5	31,3
Causa desconhecida	3,3	2,6

1.2. Aspectos imunológicos relacionados à Uremia

A insuficiência renal crônica está associada com sérias alterações do sistema imune, e os pacientes apresentam um alto risco para complicações infecciosas, contribuindo para o aumento da mortalidade nesta população (Girdnt et al., 2001).

A uremia leva a ruptura da integridade das barreiras mucocutâneas propiciando lesões ulcerativas do trato gastrointestinal. Este fenômeno pode estar relacionado a hipergastrinemia que, eventualmente, pode predispor à infecção por *Helicobacter pylori* (Var et al., 1996)

As infecções bacterianas são responsáveis por 15% das mortes nos pacientes com IRC sob terapia dialítica. A patogênese deste aumento de suscetibilidade à infecção não foi completamente elucidada, mas acredita – se estar relacionada à disfunção no mecanismo de defesa do hospedeiro, devido ao efeito direto das toxinas urêmicas ou à associação indireta das intervenções terapêuticas (Goldblum e Reed, 1980; Tolkoff – Rubin e Rubin, 1990; Cohen et al, 1997; Swain, 1999). A infecção no paciente renal crônico pode estar relacionada a alterações do processo inflamatório e das defesas do hospedeiro, por distúrbios da imunidade humoral e das funções leucocitárias.

Numerosos estudos têm caracterizado os distúrbios imunológicos que acompanham o estado urêmico. A associação entre alterações da imunidade e IRC permitiu que se estabelecesse um elo uremia e depressão imunológica.

Pacientes com insuficiência renal crônica apresentam leucograma normal, com discreta linfopenia e monocitose, a relação linfócitos CD4/CD8 é normal. A

leucocitose, diante de estímulo infeccioso, tende a ser discreta ou até ausente (Chatenoud et al., 1986; Langhoff e Ladefoged, 1988).

Os pacientes com IRC avançada têm demonstrado uma diminuição dos fatores quimiotáticos circulantes e uma habilidade diminuída dos neutrófilos estimulados para responder a estes fatores. Estas alterações nos neutrófilos traduzem uma maior suscetibilidade às infecções e também uma menor resposta às vacinas convencionais (Schrer et al., 1987).

Na uremia, predominam os distúrbios da imunidade celular, há redução no número absoluto de células T circulante, com predomínio relativo de células T8, e aumento da atividade celular supressora. A resposta linfoproliferativa dos linfócitos T após estímulo mitogênico encontra – se reduzida. Observa-se deficiência na ativação das células NK.

Testes globais da função imune mostraram grande diminuição da atuação das células T. No entanto, as células T mostram-se funcionalmente normais quando na presença das células apresentadoras de antígeno (APCS). A hipótese de disfunção de célula T foi reforçada com a constatação que pacientes com IRC em tratamento conservador e hemodiálise apresentam resposta diminuída a testes cutâneos com inoculação de antígenos intradérmicos (Kelly, 1994; Sester et al., 1997).

A função das células B, por outro lado, avaliada por parâmetros globais, não mostrou diferença relevante entre pacientes em diálise e controle saudáveis. A concentração total de classes de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM), e subclasses de IgG encontra-se dentro da faixa normal. (Okasha et al., 1997).

Pacientes com IRC mostram uma função deficiente de coestimulação das células apresentadoras de antígeno levando a um prejuízo da ativação do linfócito

efetor (Girndt et al, 1993). Importantes sinais coestimulatórios das APCs para a célula T são transmitidos via molécula da família B7, que se liga a CD28 em linfócitos T (Fig. 1). A expressão da B7-2 (CD86) em pacientes em hemodiálise é significativamente reduzida (Greenfield et al., 1998).

A adição de heterólogos das células apresentadoras de antígeno ou o estímulo de anticorpos contra molécula CD28, “in vitro”, leva a normalização da função das células, reforçando a hipótese de que o defeito está localizado na APC, através de sinal coestimulatório deficiente com conseqüente ativação insuficiente do linfócito efetor (Girdnt et al, 1993).

A ativação das células T helper CD4 pode seguir divergentes linhas de diferenciação funcional, podendo se diferenciar em célula Th1, tipo celular caracterizado pela produção de IFN γ , que promove função celular efetora, ou célula Th2 que promove a função da célula B para a produção de anticorpos, principalmente IL4. Em pacientes em diálise as duas linhagens mostram ativação reduzida, que é acompanhada por diminuição da produção de IL2 (Swain, 1999).

Testes “in vitro”, com incubação de leucócitos do sangue periférico com ativadores policlonais, que estimulam linfócitos em presença de células acessórias, como monócitos, refletem a ativação fisiológica da célula T “in vivo”, que depende basicamente do estímulo antigênico sobre o sinal coestimulatório proveniente das APCs. No paciente urêmico, a produção de citocinas dependentes de ativação, como IL2 e IFN, mostra – se fortemente reduzida (Gerez et al., 1991).

Os pacientes em diálise apresentam as linhas de diferenciação Th1 e Th2 insuficientemente ativadas devido à baixa produção de IL – 2, com prejuízo maior da função Th2 (Sester et al., 2000).

A diferenciação em Th1 ou Th2 é controlada por citocinas das células apresentadoras de antígeno. Um dos mais fortes indutores da resposta Th1 é a IL12. Este mediador é fortemente expresso nos pacientes em hemodiálise (Sester et al., 2000).

A interleucina -6 (IL-6) e seu receptor solúvel (sIL-6R) são os reguladores centrais do processo inflamatório (JONES et al., 2001), promovendo ativação e proliferação de linfócitos, diferenciação de linfócitos B, recrutamento de leucócitos e indução de produção hepática de elementos da resposta inflamatória aguda (Papanicolau et al., 1998).

A produção espontânea de citocinas a partir de monócitos ativados é normal durante o intervalo interdialítico, no entanto estas células produzem maior nível de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 γ , IL6 ou fator de necrose tumoral α (TNF α) como consequência da uremia e do tratamento hemodialítico, que ativa de forma repetitiva o complemento. Este fenômeno tem sido chamado de “pré-ativação” de monócitos, resultante de ativação inflamatória crônica intermitente (Girndt et al., 1998). A ativação crônica deste mecanismo, na ausência de patógeno, está associada com a falha do sistema imune (Herbelin et al., 1990; Girndt et al., 1995b; Girndt et al., 1998). A IL-6 apresenta – se com um marcador de mau prognóstico em pacientes com IRC terminal (Pecoits –Filho et al, 2002).

A hemodiálise é responsável por grande parte das mudanças inflamatórias sistêmicas, quando comparadas com a diálise peritoneal, em pacientes sem complicações infecciosas, como a existência de peritonite. Pacientes em hemodiálise mostram uma maior produção de citocinas como a IL6 (Takahashi et al., 2000), com a ativação do complemento pela membrana dialisadora. Esta reação é desencadeada

principalmente quando a diálise é realizada com membranas pouco biocompatíveis, como o cuprofano (Horl, 2002; Girndt et al., 1999; Memoli et al., 2000), ou após contato com dialisato não estéril (Okusawa et al., 1987; Schindler et al., 1994; Schiffil et al., 2001). No entanto apesar dos avanços na biocompatibilidade da membrana, a ativação ainda ocorre em todos os equipamentos disponíveis para a terapia, levando à produção de fatores pró-inflamatórios (Deppisch et al., 1990).

A IL10 é um fator produzido pelos monócitos e age como mecanismo contra-regulador para resposta pró - inflamatória. Há uma correlação inversa entre IL10 e IL6 em pacientes em diálise com aumento dos níveis de IL10 naqueles pacientes que tem melhor função imune (Girndt et al., 1995a). Os pacientes em diálise que secretam altos níveis de IL10 podem efetivamente limitar a superprodução de citocinas pró-inflamatórias, e clinicamente demonstram melhor resposta imune.

A ativação das células T é influenciada pela uremia, enquanto mudanças pró-inflamatórias estão mais relacionadas com os procedimentos terapêuticos. Como consequência, a diálise peritoneal parece ser vantajosa do ponto de vista teórico para preservar a função do sistema imune, quando o paciente está livre de complicações infecciosas. Em ambas as modalidades dialíticas, a ativação deficiente do linfócito T é causada pela uremia, mas, é na hemodiálise, que as alterações pró-inflamatórias secundárias à exposição aos capilares pouco biocompatíveis e à água mal depurada, podem se instalar, com a ativação mais intensa da IL6 (Girndt et al., 2001; Poyrazoglu et al., 2002).

A função imune dos pacientes com insuficiência renal pode ser modificada pela intervenção terapêutica. Um estudo realizado em 2000, por Kaul e colaboradores demonstrou que o início do tratamento dialítico em pacientes com falência renal

melhorou a função da célula T. O aumento na qualidade e no tempo semanal de diálise com melhora no KtV, isto é, na depuração de uréia, também contribuíram para melhorar a função imune (Kaul et al, 2000). O aumento no tempo de tratamento oferecido em cada sessão de hemodiálise foi associado com a normalização do defeito da expressão da B7-2, mais importante para a ativação da célula T em pacientes com IRC, confirmando a afirmação que a disfunção da célula T está mais relacionada à uremia, enquanto a inflamação é atribuída aos procedimentos terapêuticos (GIRNDT et al, 2001).

1.2.1. A resposta vacinal como modelo de estudo das alterações da resposta imune na uremia

A deficiência da imunidade celular dos pacientes em diálise começou a ficar evidente com a avaliação da resposta vacinal nos pacientes com IRC. A resposta vacinal em pacientes adultos com IRC dialítica, se mostrou ineficaz para a maioria das vacinas, como: hepatite B (Kaul et al., 2000), influenza (Rautenberg et al., 1989), tétano (Girndt et al., 1995a) e difteria (Kreft et al., 1997), exceção feita à vacina contra pneumococo, utilizando antígeno polissacáride, que obteve uma boa resposta (Friedman et al., 1980). A boa resposta a vacinação contra pneumococo, utilizando antígeno polissacáride, se explica, pois as células B são capazes de reconhecer antígenos polissacárides de forma independente, enquanto que para o reconhecimento de outros antígenos, necessitam da célula T, reforçando a conclusão de que o defeito imunológico na uremia está provavelmente relacionado às células T (Beaman et al., 1989).

A resposta à vacinação para hepatite B tem sido usada como um marcador clínico para o entendimento da disfunção imune na uremia (Köhler al., 1984; Kaul et al., 2000), demonstrando-se diminuição da expressão da molécula B7-2 em pacientes que não responderam à vacina (Williams et al., 1992). A molécula B7 transmite sinais que agem diretamente sobre a indução da IL2. A produção de IL2 é diminuída em pacientes em diálise, o defeito na proliferação da célula T pode, no entanto, ser compensado pela administração exógena desta interleucina, favorecendo a soroconversão de pacientes urêmicos à vacina da hepatite B (Meuer et al., 1989; Gerez et al, 1991). Os pacientes não respondedores à vacinação contra a hepatite B, mostram uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias do que aqueles com resposta satisfatória. Este estado de exacerbação inflamatória denominada pré - ativação se correlaciona com uma resposta insuficiente à vacinação contra a hepatite B (Girndt et al., 1995a), e demonstra que, quanto maior a ativação de citocinas pró-inflamatórias, pior é a ativação do linfócito T.

Os vários aspectos das alterações das funções imunes antígeno- específicas em pacientes com insuficiência renal crônica estão demonstrados na FIGURA 1.

FIGURA 1 – Alterações das funções imunes antígenos específicas em pacientes com insuficiência renal crônica

1.3. Aspectos imunológicos da criança com insuficiência renal crônica

A maioria dos estudos de avaliação imunológica na IRC foi realizada em adultos e demonstraram resposta imunológica deficiente e prejudicada em relação à vacinação (Schollmeyer e Bozkurt, 1988; Drukker e Schlesinger, 1990; Chatenoud et al., 1994). Os poucos estudos realizados na população pediátrica apontam dados conflitantes que serão discutidos a seguir (Furth et al., 1995; Flynn et al., 1999)

Manca e colaboradores, em 1989, avaliaram em estudo “in vitro”, a imunidade celular de crianças com IRC em tratamento conservador e dialítico. A resposta proliferativa de linfócitos para ambos os grupos de pacientes foi significativamente reduzida quando comparada a controles normais. No entanto, a resposta proliferativa em pacientes tratados com hemodiálise foi significativamente menor do que pacientes em DPAC (Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua), (Manca et al., 1989).

Drachman e colaboradores (1989) realizaram estudo “in vitro” em 26 pacientes com idade de 10 meses a 19 anos com falência renal avançada, divididos em 4 grupos: 11 pacientes em tratamento conservador, 15 em hemodiálise, 6 em diálise peritoneal e 16 controles saudáveis. Nenhuma diferença foi encontrada na percentagem de células B e T, CD3, CD4, CD8 e na resposta mitogênica à fitohemaglutinina e concanavalina A. Os parâmetros estudados em pacientes em hemodiálise, DPAC e nos controles foram normais, não sendo encontradas diferenças entre os grupos estudados (Drachman et al., 1989).

Com o objetivo de estudar os mecanismos envolvidos na deficiência imune associada a IRC pediátrica e a influência da diálise sobre os mesmos, Bouts e colaboradores (2000), avaliaram 39 pacientes tratados por diálise peritoneal, 23 em

hemodiálise, 33 em tratamento conservador e 27 controles saudáveis. A contagem de linfócitos totais no sangue periférico foi menor em crianças em diálise peritoneal, hemodiálise, e tratamento conservador em comparação com crianças saudáveis. O número de células CD4+ não foi diferente entre os grupos, mas o número de células CD8+ foi mais baixo em crianças em diálise peritoneal, hemodiálise e IRC em tratamento conservador, comparado com crianças normais. A contagem de células NK foi menor em crianças em diálise peritoneal, hemodiálise e em tratamento conservador em relação ao grupo controle. Ao final do estudo, os autores concluíram que o número reduzido de linfócitos B, CD8 e células NK, encontrados em crianças com IRC em tratamento conservador e dialítico, poderiam favorecer a ocorrência freqüente de infecções (BOUTS et al, 2000).

Ensari e colaboradores realizaram um estudo avaliando 30 crianças portadoras de IRC com o objetivo de verificar as alterações no sistema imune, utilizando alguns parâmetros imunológicos como a contagem de linfócitos totais no sangue periférico, contagem de CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ e CD20+, testes cutâneos com PPD e candidina, dosagem de Ig séricas (IgG, IgA, IgM) e níveis de complemento (C3, C4). Estes pacientes foram divididos em 3 grupos formados por 10 pacientes em tratamento conservador, 10 pacientes em diálise peritoneal, e 10 pacientes em hemodiálise e o resultado foi comparado com um grupo controle formado por 15 crianças saudáveis. Os autores constataram que crianças urêmicas, exceto em DPAC, podem desenvolver linfopenia significativa, com manutenção da razão CD4+/CD8+, e que, os pacientes em tratamento conservador, podem apresentar uma redução significativa da reatividade aos testes cutâneos para candidina. A dosagem de

imunoglobulinas séricas mostrou-se reduzida nos pacientes em diálise peritoneal, em comparação aos controles normais (Ensari et al., 2001)

Hisano et al., em 1992, estudaram parâmetros imunológicos incluindo IgG, IgA, IgM, fenótipos linfocitários CD3, CD4, CD8, HLA – DR+CD3, atividade de células NK e proliferação de linfócitos com fitohemaglutinina em 10 crianças em diálise peritoneal comparado com 10 controles normais. Não foram encontradas diferenças entre os parâmetros estudados, exceto no nível sérico de IgG que foi significativamente menor no grupo dialisado (Hisano et al., 1992). Esta alteração pode ser devida à perda de IgG pelo líquido de diálise em crianças em DPAC.

Em resumo, apesar dos estudos sobre a função imunológica em pacientes pediátricos com IRC serem escassos, predominantemente descritivos, apresentando muitas vezes resultados conflitantes, há descrição de alterações dos parâmetros imunológicos em crianças com IRC em relação a crianças normais, e estas poderiam ser responsabilizadas pelo aumento da suscetibilidade às infecções. A Tabela 3 mostra dados relevantes dos estudos, demonstrando as alterações dos parâmetros imunológicos em crianças com IRC.

TABELA 3: Dados relevantes dos estudos demonstrando as alterações dos parâmetros imunológicos em crianças com IRC

Autor	Célula NK	Linfócitos T e B	CD3/CD4/CD8	resposta mitogênica à concanavalina	resposta mitogênica à fitohemaglutinina	IG	testes cutâneos (PPD /Candidina)
Manca (1989)		↓					
Drachman (1989)		=	=	=	=		
Hisano (1992)	=		=		=	↓ DP	
Bouts (2000)	↓	↓	↓				
Ensari (2001)		↓	↓			↓ DP	↓

1.4. Resposta vacinal na criança imunocompetente

A resposta imune induzida pela vacina pode ser atribuída a três mecanismos: mediados pelos linfócitos B, por linfócitos T CD4+ ou linfócitos T CD8+ (Janeway; Travers, 1997). A função da célula B pode ser subdividida em secreção de anticorpos séricos IgG (e outros isotipos menos importantes para a proteção após vacinação), ou secreção de anticorpos tipo IgA secretora. As células CD4+ servem de auxílio para a célula B e célula CD8+. O linfócito T CD8+ atua predominantemente através de função citotóxica perante as células infectadas HLA compatíveis (Plotkin, 2001).

Os vários tipos de vacina induzem mecanismos diferentes de resposta imune (Rothman et al., 1998), como mostra a tabela abaixo.

TABELA 4 – Resposta imune normal induzida pelas vacinas

Imunização	Resposta imune
Organismos vivos atenuados (Sarampo, OPV)	células B, CD4+, CD8+
Organismos inativos (Raiva, pólio inativada)	Células B, CD4+
Antígenos proteicos (DPT)	Células B, CD4+
Antígenos polissacarídeos (HIB)	atividade proliferativa cél.B
Polissacarídeo capsular associado a proteína	Célula B, célula CD4+

É importante notar que anticorpos IgG no sangue podem se difundir até a superfície mucosa e agir de modo semelhante a anticorpos tipo IgA secretora para prevenir infecção (Underdown e Plotkin, 1999).

A figura 2 demonstra a resposta de anticorpos a antígenos polissacárides e a polissacárides conjugados a proteínas. A parte superior da figura mostra a ligação de um antígeno polissacáride a um receptor IgM resultando em secreção de anticorpos do tipo IgM. Na parte inferior da figura, alguns antígenos polissacárides conjugados a proteína são fagocitados pelas células dendríticas que apresentam o peptídeo da porção proteica do conjunto à célula TH2. Outras moléculas conjugadas ligam – se a receptores IgM - específicos para a porção carboidrato na superfície de linfócito B, sendo a seguir submetidos a endocitose e processados pelo linfócito B. Os peptídeos resultantes serão expressos com molécula MHC classe II sobre a superfície da célula B. Este complexo é reconhecido pela célula TH2 ativada, que então secreta IL4, IL5, IL6. Estas citocinas promovem a diferenciação do linfócito B, que passam a expressar moléculas de IgG com especificidade para o polissacáride. Estas células amadurecem nos tecidos linfóides e como possuem moléculas IgG de alta afinidade em sua superfície, transformam – se em plasmócitos e secretam IgG de alta afinidade que se liga bactérias encapsuladas, fazendo a mediação da atividade de opsonização e atividade bactericida mediada pelo complemento (ADA, 2001).

FIGURA 2 – Resposta do anticorpo aos antígenos polissacárides e aos antígenos polissacárides conjugados a proteínas – adaptado de ADA, 2001

1.5. Resposta vacinal em pacientes pediátricos com insuficiência renal crônica

Pacientes com IRC apresentam alterações da resposta imune que podem ser resultantes diretamente da uremia, da doença de base que levou a insuficiência renal, e das intervenções usadas para o tratamento da insuficiência renal (diálise, transplante). Esta combinação de fatores leva, por um lado, a maior susceptibilidade a infecções, e por outro, a resposta inadequada à vacinação com menor frequência de soro conversão, títulos mais baixos e declínio mais rápido dos anticorpos (Bouchaud, 1997).

Vacina Tríplice viral ou MMR ou SCR (Caxumba, Sarampo, Rubéola) e Vacina DPT (Difteria, Tétano e Coqueluche)

A Academia Americana de Pediatria (AAP, 1997) recomenda a administração da vacina MMR para pacientes entre 12 e 15 meses de idade com uma dose reforço entre 11 e 12 anos de idade. Na população saudável, a taxa de soroconversão se aproxima a 95% (Schulman et al., 1992).

Para pacientes pediátricos com IRC, a vacina tríplice viral deve ser administrada de acordo com o calendário básico de imunizações. A frequência de soroconversão é menor do que a observada em indivíduos saudáveis da mesma faixa etária, razão pela qual alguns autores sugerem a realização de sorologia pós-vacinação para avaliar a soroconversão em crianças em diálise (Flynn et al., 1999)

Existem poucos dados a respeito da eficácia da imunização com MMR e DPT na IRC pediátrica. Em 1996, Ghio et al. avaliaram a resposta vacinal contra difteria

e tétano em crianças em diálise, verificando produção inferior de anticorpos em relação àquela obtida em crianças normais, sendo que os anticorpos contra o toxóide tetânico apresentaram títulos mais elevados e duradouros do que os anticorpos anti-toxóide diftérico. O mesmo autor avaliou 35 pacientes em diálise e 54 pacientes transplantados previamente vacinados com a DPT, concluindo que a vacinação contra a difteria e o tétano garante soroproteção de longa duração em pacientes em diálise crônica, mas não em crianças transplantadas. A administração de uma dose reforço de dT (difteria e tétano) em pacientes transplantados, levou a títulos protetores de anticorpos contra o toxóide tetânico em todos os pacientes transplantados, sendo que 6% dos pacientes não desenvolveram anticorpos para a difteria. Concluiu-se que a dose reforço de dT foi eficaz e satisfatória, nesta população (Ghio et al., 1996).

Neu et al., em 1997, avaliaram a resposta sorológica contra toxóide tetânico, toxóide diftérico e rubéola, após vacinação de rotina, com DPT e MMR, em lactentes em diálise peritoneal, a produção de anticorpos atingiu nível protetor para os 3 antígenos testados, títulos protetores para difteria e tétano se mantiveram por até 24 meses pós –vacinação.

Schulman e colaboradores (1992) estudaram a resposta para a vacina MMR em 10 crianças em diálise crônica (diálise peritoneal e hemodiálise) entre 15 e 33 meses. O desenvolvimento de títulos protetores ocorreu em 8/10 pacientes contra sarampo, 8/10 pacientes contra rubéola e em 5/10 pacientes contra caxumba. Somente 3/10 pacientes produziram, simultaneamente, títulos protetores contra as três vacinas combinadas (Schulman et al., 1992). Estes dados foram confirmados por Flynn e colaboradores (1999) em estudo semelhante (Flynn et al., 1999).

Vacina contra hepatite B

A vacinação contra a hepatite B é recomendada para todos os pacientes com insuficiência renal, devendo ser feita, preferencialmente, na fase pré-dialítica, uma vez que o desenvolvimento de resposta sorológica adequada é maior nos estágios precoces da doença renal.

A investigação do perfil sorológico para a infecção pelo vírus da hepatite B deve ser realizada em todos os pacientes que serão submetidos à diálise.

A vacina atualmente disponível é constituída de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) recombinante purificado. A proporção de pacientes com IRC que desenvolvem títulos protetores de anticorpos anti - HBs ($>10\text{mUI/ml}$) após esquema inicial de vacinação é menor do que a observada entre pessoas saudáveis. O esquema de vacinação com três doses (0, 1 e 6 meses) resulta em resposta protetora em $\geq 95\%$ das crianças, adolescentes e adultos jovens saudáveis e em 91% das crianças em diálise (Mast et al., 2004).

Estudos clínicos demonstraram associação entre maiores títulos de anticorpos e a vacinação com formulações apresentando maior quantidade de antígeno, sendo então recomendada à vacinação com doses maiores de AgHBs para indivíduos com provável diminuição da resposta imune. Há evidências de uma resposta inadequada à vacina da hepatite B em pacientes dialíticos, da mesma forma, é possível que ocorra um declínio mais rápido no nível de anticorpos protetores em pacientes com insuficiência renal quando comparados a pessoas saudáveis (Stevens et al., 1984).

Watkins et al avaliaram a resposta para a hepatite B recombinante em pacientes pediátricos com IRC em diálise. Vinte e dois pacientes em diálise peritoneal e 16

pacientes em hemodiálise receberam três imunizações com dose dupla recomendada da vacina com índice de soroconversão de 97% (Watkins et al., 1994). Dados semelhantes foram verificados por Vasquez et al., em 1997.

Drachman e colaboradores (1989) avaliaram 21 pacientes dialíticos, entre 2 e 19 anos, quanto à resposta a três doses de 20 mcg de vacina contra hepatite B, aplicada em intervalos mensais. Na ausência de soroconversão, repetiu – se a dose dupla até a obtenção de título protetor. A vacina foi bem tolerada. A taxa de soroconversão aumentou progressivamente, após a repetição das doses vacinais, sendo que três dos 21 pacientes não obtiveram soroconversão, mesmo após a sexta dose da vacina. Nos pacientes com boa resposta, houve manutenção de títulos protetores de anticorpos por pelo menos 1 ano (Drachman et al., 1989).

Pillion e colaboradores (1990) estudaram a resposta de 33 crianças portadoras de IRC avançada, com idade média de dez anos, à a vacinação contra a hepatite B, em três doses mensais, seguida de dose reforço quando necessário. Não ocorreram efeitos adversos à vacinação. Verificou-se resposta vacinal adequada em 91% dos casos, após três doses da vacina e em 100% crianças, após a dose reforço. Ao longo do período de seguimento (19 ± 10 meses) a realização de dose de reforço foi necessária, em oito pacientes com boa resposta inicial (Pillion et al., 1990).

Devido à importância desta vacina na população submetida à diálise, e a possibilidade de declínio rápido dos títulos de anticorpos nestes pacientes, torna – se imprescindível monitorar os títulos de anticorpos para a hepatite B anualmente, em pacientes em diálise crônica. Se o nível de anticorpos atingir valores abaixo de 10mI/ML, uma dose reforço deve ser administrada.

A vacina da hepatite B pode ser satisfatoriamente administrada antes e após o transplante, no entanto já foi constatado ser mais eficaz quando administrada no período pré- transplante (Watkins et al., 1994)

Vacina contra influenza

A vacinação de crianças de alto risco e de seus comunicantes é a forma mais eficaz de prevenir a influenza e suas complicações. As crianças maiores de 6 meses com IRC, em diálise e transplantadas, devem receber a vacina de vírus inativados, constituída de partículas virais inteiras inativadas ou de sub-unidades virais, que retêm a imunogenicidade da partícula viral completa, porém são menos reatogênicas.

As vacinas inativadas são constituídas por três cepas de vírus de influenza (duas cepas de influenza tipo A e uma cepa B). A imunidade contra um tipo ou subtipo de vírus da influenza confere proteção cruzada limitada contra outro tipo ou subtipo. Por causa do freqüente aparecimento das variantes antigênicas do vírus, a composição das vacinas varia a cada ano de acordo com dados obtidos pela vigilância epidemiológica das cepas virais circulantes.

A eficácia da vacina contra influenza depende do grau de coincidência entre os vírus contidos na vacina e os vírus circulantes. Quando a vacina e os vírus circulantes são antigenicamente iguais, a vacina previne a doença em aproximadamente 70 a 90% em pessoas saudáveis. Entretanto, quando não há boa concordância entre as cepas incluídas na vacina e as cepas circulantes, a efetividade estimada da vacina é de 52 % em adultos saudáveis e de 38% em adultos com doenças crônicas. Pessoas

com doenças crônicas têm resposta menor em comparação a indivíduos saudáveis da mesma faixa etária.

O freqüente aparecimento de variantes antigênicas do vírus determina que a composição das vacinas seja modificada a cada ano de acordo com os dados obtidos pela vigilância epidemiológica das cepas circulantes, e embora a proteção possa persistir por mais de 1 ano, devido a alta variabilidade antigênica do vírus, é recomendada vacinação anual antes do aumento sazonal da circulação do vírus.

Pacientes dependentes de diálise e transplantados renais apresentam títulos de anticorpos após a vacinação mais baixos do que os observados em indivíduos saudáveis. Mesmo assim, a maioria dos pacientes apresenta títulos de anticorpos protetores. Não foram observadas diferenças significativas na magnitude da resposta de anticorpos entre pacientes em hemodiálise, em diálise peritoneal e transplantados.

Furth e colaboradores (1995) avaliaram a resposta à vacinação contra influenza (1993-1994) em crianças e adolescentes de 1 a 21 anos com IRC em tratamento conservador (15 pacientes), em diálise (15 pacientes) e pós - transplante renal (17 pacientes), verificando resposta protetora satisfatória, nos três grupos indistintamente (Furth et al, 1995).

Blain e colaboradores (1997) avaliaram a resposta à vacina da influenza em doze pacientes em DPC, com idade média de 13,5 anos. Os autores verificaram soroconversão adequada e boa tolerabilidade no grupo de pacientes em diálise quando comparados ao grupo controle.

Vacina contra varicela

A varicela, doença geralmente benigna em crianças saudáveis, pode ser grave ou mesmo fatal, em pacientes imunodeprimidos. Pacientes com comprometimento da resposta imune também têm risco aumentado de apresentar reativação do vírus latente e de ter complicações associadas ao herpes zoster, como envolvimento de múltiplos dermatômos, visceralização e recorrências (CDC, 1999).

A vacina contra a varicela é constituída de vírus vivos atenuados e induz à imunidade humoral e celular. A dose única da vacina resulta em soroconversão em 95% das crianças saudáveis, com eficácia de 70% a 90% na prevenção contra a varicela e de 95% a 100% na prevenção contra doença grave. O vírus vacinal estabelece latência e pode reativar, manifestando – se como herpes zoster. No entanto, a frequência de herpes zoster em vacinados é menor do que após a doença pelo vírus selvagem.

A vacina é contra-indicada em pacientes imunodeprimidos, devido ao risco de doença grave e visceralização (pneumonite e hepatite), decorrentes da incapacidade desses indivíduos de limitar a replicação do vírus vacinal (Johnson et al., 1997; Buttery e Moxon, 2000).

Goldstein e colaboradores (2000) relataram complicações fatais por varicela em pacientes em uso de imunossupressores, principalmente nefróticos e transplantados (Goldstein et al., 2000). As crianças que adquirem varicela após transplante de órgãos têm risco aumentado de infecção invasiva pelo vírus varicela zoster (Santiago - Delpin, 1998).

Broyer e Boudailliez (1985) avaliaram a resposta de anticorpos após a administração da vacina contra varicela, em pacientes com IRC pré - transplante renal. A soroconversão foi observada em 20 de 23 pacientes inicialmente soronegativos e um aumento expressivo no título de anticorpos foi verificado em 41 de 47 pacientes soropositivos que receberam dose reforço. A varicela clínica ocorreu em cinco pacientes vacinados e herpes – zoster em três dos submetidos à dose de reforço (Broyer – Boudailliez, 1985)

Zamora e colaboradores (1994) estudaram 34 crianças com IRC, 17 em tratamento dialítico e 17 pós-transplante renal em uso de imunossupressor. Neste estudo foi administrada a vacina contra varicela nos pacientes sem história clínica de varicela e com níveis de anticorpos não protetores. Dos 34 pacientes, vinte (59%) desenvolveram anticorpos no período de quatro a oito semanas; oito pacientes em IRC terminal e seis transplantados não apresentaram resposta satisfatória.. Cerca de três a seis meses depois, dez desses 14 pacientes, inicialmente sem títulos protetores, demonstraram soroconversão. Não se demonstrou neste estudo relação entre a magnitude da resposta vacinal e o tempo para soroconversão. Nos pacientes que tiveram acompanhamento durante pelo menos dois anos, 76% mantiveram os títulos protetores de anticorpos. Este trabalho reforça a necessidade de administração da vacina para varicela em crianças soronegativas candidatas ao transplante renal (Zamora et al, 1994).

Webb e colaboradores (2000) acompanharam a persistência de títulos de anticorpos após a vacinação contra a varicela por 1 ano. A utilização da dose dobrada da vacina foi associada à manutenção de títulos protetores após um ano de seguimento em 76% dos pacientes (Webb et al., 2000).

Furth e colaboradores (2003) acompanharam prospectivamente por três anos, cinquenta crianças com IRC em terapia conservadora e dialítica, e avaliaram a segurança e imunogenicidade após a vacina contra varicela. Os pacientes não tinham títulos protetores previamente à vacina e 98% deles tornaram – se soropositivos após duas doses da vacina. Ao longo de três anos de seguimento, todos os pacientes mantiveram títulos protetores, inclusive os 16 / 50 posteriormente transplantados (Furth et al., 2003).

Os indivíduos com IRC em diálise e susceptíveis à varicela (sem história de doença), devem receber a vacina contra a varicela antes do transplante. Nessas condições, a vacina parece ser eficaz e segura. Estudos envolvendo pacientes renais crônicos demonstraram soroconversão em 52% a 90% dos vacinados, após 1 dose, e em 73,5% a 100% após 2 doses, menor do que o observado em pessoas saudáveis. Efeitos adversos não foram mais frequentes ou mais graves do que observado em crianças saudáveis (Broyer e Boudailliez, 1985)..

Vacina contra *Hemófilos influenzae*

Infelizmente há menos informações sobre a resposta destes pacientes à vacina contra o *Hemófilos influenzae tipo B* (HIB). Estudos sobre o uso da HIB em crianças em DPC sugerem que a soroconversão é melhor em pacientes vacinados com IRC, quando a vacinação é precoce (Neu et al., 1996)

As diretrizes para a imunização com HIB têm mudado com a introdução da vacina conjugada. Na atualidade, a vacina conjugada HIB é administrada aos 2, 4, 6 e 12 para 15 meses de idade. Neu et al avaliaram os títulos de anticorpos para HIB

conjugada em 10 pacientes abaixo de 39 meses de idade vacinados com vacina conjugada em diálise peritoneal. 9 dos 10 (90%) apresentaram títulos protetores de anticorpos, a monitoração sorológica de 4 pacientes mostrou manutenção dos títulos de anticorpos protetores nos pacientes por um período de 11 meses após a vacinação, apesar de declínio dos títulos em 2 deles. (Neu et al, 1996)

Devido a possibilidade de ocorrer um declínio de anticorpos em alguns pacientes, é necessário monitorar o nível de anticorpos em crianças de alto risco, e considerar uma dose reforço caso o nível de anticorpos diminua para menos do que 0,15 µg/ ml (Kaythy et al., 1983).

A resposta à vacina contra HIB pode ser satisfatória quando administrada no período pré -transplante. (Laube et al., 2002). Não existem dados sobre o uso da vacina no pós - transplante.

ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A SOROCONVERSÃO E LONGEVIDADE DOS TÍTULOS DE ANTICORPOS APÓS A VACINAÇÃO DE CRIANÇAS COM IRC

Algumas estratégias têm sido utilizadas na tentativa de se obter maior frequência de soroconversão e títulos de anticorpos mais elevados após a vacinação nos pacientes com IRC, como a administração de doses maiores de antígeno (dose dupla) e/ ou aumento do número de doses (Rangel et al., 2003).

Alguns estudos demonstraram que o tratamento com a eritropoietina ou GM – CSF (“Granulocyte monocyte colony stimulation factor”) pode melhorar a resposta à

vacinação, em particular aos antígenos dependentes da célula T. Pacientes em hemodiálise, em tratamento concomitante com eritropoietina recombinante apresentaram títulos de anticorpos mais elevados após a vacinação com toxóide tetânico, um antígeno dependente de célula T, em comparação aos pacientes em hemodiálise que não recebiam eritropoietina, porém a resposta à vacinação com a vacina antipneumocócica polissacarídica (antígeno independente de células T) foi semelhante nos dois grupos. A administração de GM – CSF resultou em melhor resposta à vacinação contra hepatite B. Entretanto mais estudos são necessários antes que se possa fazer qualquer recomendação sobre o uso dessas citocinas como adjuvantes à vacinação (Birmingham et al., 1996).

Existem poucos dados sobre a imunogenicidade, segurança e duração da proteção das vacinas em pacientes com IRC. O aumento crescente desta população de risco faz com que sejam desenvolvidas recomendações para a realização de vacinas com base na relação risco / benefício, em que os riscos reais de complicações da imunização sejam menores do que os decorrentes da doença natural.

RECOMENDAÇÕES PARA A VACINAÇÃO DA CRIANÇA COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

As crianças com doença renal crônica devem receber vacinação básica adequada para a sua faixa etária com a vacina contra hepatite B, pneumococo, influenza e varicela, conforme a Tabela 5.

As vacinas inativadas são seguras em indivíduos com doença renal crônica, muito embora a frequência de soroconversão, os títulos de anticorpos e a duração da proteção sejam menores do que os observados em pessoas saudáveis da mesma faixa etária.

As vacinas de vírus vivos atenuados são contra - indicadas em pacientes imunodeprimidos, devido ao risco de doença pelo vírus vacinal, entretanto em estudos realizados em pacientes com IRC não foram observados eventos adversos associados a essas vacinas. Não há contra – indicação ao uso da vacina oral contra poliomielite (OPV) em crianças com doença renal crônica, exceto em caso de imunossupressão pela doença de base, uso de quimioterapia ou altas doses de corticosteróides.

A vacina antipneumocócica polissacarídica 23 - valente (VPP23) é também recomendada como vacina complementar em pacientes com IRC em tratamento conservador e nos pacientes em diálise. No estudo de Furth et al, administraram esta vacina para 10 pacientes pediátricos em DPC, e realizaram a monitorização dos títulos de anticorpos em 1 mês e 1 ano após a vacinação, verificando-se manutenção de títulos protetores de anticorpos circulantes até 1 ano após a vacinação (Furth et al., 1996)

Crianças com insuficiência renal crônica, e transplantadas renais devem receber VCP7V de acordo com a sua faixa etária (Linnemann et al., 1981)

As crianças maiores de 2 anos de idade devem também receber uma dose da VPP23 (com intervalo de oito semanas a partir da última dose de VPC7). Um único reforço da VPP23 deve ser feito cinco anos após a primeira dose (Kline e Shearer, 1996).

Há muitas dúvidas sobre o esquema ideal de vacinação contra o pneumococo. Não há dados suficientes para avaliar se a VPC7 oferece vantagens em relação a VPP23, ou se a administração seqüencial das duas vacinas é vantajosa em crianças maiores de cinco anos ou adultos. Nesse momento, não é recomendada a substituição da VPP23 pela VCP7V para vacinação de crianças maiores de cinco anos e adultos (AAP, 2000).

A eficácia das vacinas antipneumocócicas em pacientes com insuficiência renal crônica não é bem estabelecida. Aparentemente, a maioria dos pacientes tem resposta sorológica a pelo menos alguns dos sorotipos contidos na vacina, porém os títulos de anticorpos após vacinação tendem a ser menores do que os observados em indivíduos saudáveis (Laube et al., 2002).

TABELA 5 – Calendário de vacinação da criança com doença renal crônica (Recomendações da Academia Americana de Pediatria e do Advisory Committee Immunization Practices (ACIP))

Calendário de vacinação da criança com doença renal crônica	
Idade	Vacina
Ao Nascer	Hepatite B1
Nos primeiros 30 dias	BCG
1 Mês	Hepatite B2
2 meses	Tetavalente (DTP+ Hib)1, pólio oral 1, Hepatite B3, VPC7
4 Meses	Tetavalente 2, pólio oral 2, VPC7
6 Meses	Tetavalente 3, pólio oral 3, hepatite B4 VPC7
9 Meses	Febre amarela *
12 Meses	SCR, Varicela
15 Meses	DPT R1, pólio R1, VPC7
a partir dos 2 anos	VPP23, (pelo menos 8 semanas após VPC7)
5 a 6 anos	DPT R2, pólio R2, SCR R
15 anos	DT
Anual (no outono)	influenza

DPT = difteria + tétano + coqueluche (tríplice)

Hib = *Haemófilos influenza b*

SCR = sarampo + caxumba + rubéola

VPC7= Vacina antipneumocócica conjugada 7 – valente

VPP23 = Vacina anti pneumocócica polissacarídica 23 – valente

DT= dupla adulto (difteria + tétano)

* A vacina contra febre amarela deve ser feita de acordo com a situação epidemiológica da região, com reforços a cada 10 anos.

* A primeira dose da vacina contra influenza pode se feita a partir dos 6 meses de idade. Crianças < 9 anos, que nunca receberam a vacina contra influenza, devem receber 2 doses com intervalo de 4 semanas. A partir do segundo ano de vacinação – dose única anual.

1.6. O *Streptococcus pneumoniae*, aspectos microbiológicos, epidemiológicos e clínicos

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é um coco Gram – positivo identificado em laboratório por causar α - hemólise em Agar sangue, ser catalase negativo e por apresentar solubilidade em sais biliares. Esta bactéria difere de outros estreptococos por apresentar uma cápsula de polissacarídeo, que por sua vez, constitui o principal determinante de virulência na espécie (Muscher et al., 1986).

A parede celular do pneumococo é constituída principalmente por peptidoglicanos e ácido teicóico. Uma característica exclusiva desta bactéria é a presença do polissacarídeo C, um constituinte do ácido teicóico que contém colinofosfato ligado covalentemente ao peptidoglicano, em toda a superfície da parede celular de todas as cepas da bactéria (Sorensen et al., 1998).

A patogenicidade do pneumococo está relacionada aos polissacarídeos capsulares, que também determinam a sua classificação em sorotipos. Esta classificação é feita numericamente, em ordem de descoberta (sistema americano) ou pelo agrupamento daqueles com características estruturais e imunológicas semelhantes (sistema dinamarquês) (Gillespie, 1989). Neste último sistema, em geral mais utilizado, os sorotipos que apresentam semelhança antigênica são subdenominados com letras do alfabeto, por exemplo, 19F, 19A, 19B e 19C (Robbins et al., 1983).

Atualmente são conhecidos aproximadamente 90 sorotipos de pneumococo (Henrichsen, 1995). Alguns estão associados à doença com maior frequência do que outros (Gray e Dillon, 1986). A distribuição dos sorotipos do pneumococo pode variar com a idade do paciente, local da infecção, apresentação clínica e região

geográfica (Austrian, 1989; Jorgensen et al., 1991; Muscher, 1992; Brandileone et al., 1995; Scott et al., 1996; Austrian, 1999; Hausdorff et al, 2000). Em crianças, os sorotipos mais freqüentemente identificados, tanto em colonização como em infecções invasivas, são o 6, 14, 19 e 23 (Sniadack et al., 1995).

O *Streptococcus pneumoniae* é um habitante encontrado normalmente no trato respiratório superior de indivíduos saudáveis, pode ser isolado da nasofaringe 24 horas após o nascimento. A colonização da nasofaringe precede o desenvolvimento da doença mucosa (otite, sinusite, bronquite) e da doença invasiva. As taxas de colonização são variáveis, alcançando extremos de 5% (nos adultos que não convivem com crianças) a 97% (nos adultos confinados em ambientes fechados ou crianças que freqüentam creches e escolas), e diferem de acordo com a idade, etnia, centro de atendimento e população específica estudada (Teele, 1998). Nas crianças, o aleitamento materno representa um fator protetor de doença pneumocócica invasiva. Por outro lado, a permanência em creche e/ou a presença de pelo menos um fumante no domicílio representam fatores de risco (Gillespie, 1989; Teele, 1992). O índice de colonização da nasofaringe é 44 % em crianças menores do que 6 anos; 60 % a 80 % em crianças que freqüentam escolas e maior do que 70 % em crianças menores de 3 anos com otite média aguda (Giebink, 2001).

Algumas crianças são colonizadas por múltiplos sorotipos. A colonização da nasofaringe pelo pneumococo pode induzir uma imunidade sorotipo - específica. As cápsulas polissacarídicas de pneumococo são os componentes principais das vacinas antipneumocócicas disponíveis no mercado.

A disseminação do pneumococo ocorre através de gotículas de secreção respiratória, e é favorecida pela proximidade entre as pessoas, por infecção

respiratória viral concomitante e pelo clima frio. As infecções respiratórias virais resultam em um aumento da taxa de colonização no ciclo familiar.

A adesão da bactéria é a primeira etapa para a colonização da mucosa. O pneumococo liga – se às células epiteliais da faringe humana, através de interações entre adesinas bacterianas e receptores de células epiteliais. Uma vez estabelecida à colonização, caso não ocorra a rápida eliminação do microorganismo, o mesmo invade os tecidos, instalando – se a infecção. Esta situação é favorecida em casos de alergia, infecções virais ou fumo (Muscher, 1995).

O principal fator de virulência do pneumococo está na sua capacidade de escapar da ingestão de fagócitos, fato que ocorre principalmente na ausência de anticorpos e complemento. Ocorre uma repulsão por forças eletroquímicas, sendo que a cápsula possui a capacidade de tornar inacessíveis os anticorpos naturais e complemento que se ligam à parede celular (Muscher, 1995). Estudos “in vitro” demonstram um aumento da fagocitose e destruição de pneumococos na presença de anticorpos anti - capsulares (Muscher et al., 1986).

A parede celular do pneumococo e os polissacarídeos da cápsula parecem ativar a via alternativa do complemento (Tuomanen et al., 1995). Os polissacarídeos da cápsula, quando na presença de anticorpos anti – capsulares, ativam predominantemente a via clássica do complemento (Musher et al, 1992).

Após uma semana de infecção pelo pneumococo, surgem anticorpos anti - capsulares cepa – específicos. Há evidências demonstrando que a produção de anticorpos específicos exerce papel fundamental na defesa contra este microorganismo. Em pacientes com hipogamaglobulinemia há um alto índice de infecção por pneumococo (Janoff et al., 1992).

Na presença de anticorpos anti - capsulares, a opsonização é mais eficiente, há também uma melhor ativação do complemento com a ligação da fração C3b à cápsula, aumentando a fagocitose por macrófagos e, conseqüentemente, a eliminação das bactérias (Chudwin et al., 1985). Como a prevalência dos sorotipos de pneumococo varia por região geográfica e faixa etária, a vigilância laboratorial do pneumococo em uma região, destacando os sorotipos mais prevalentes, é fundamental para a introdução de medidas preventivas, assim como, deve-se ressaltar a importância do monitoramento da resistência antimicrobiana como guia para o tratamento empírico (Brown et al., 1983).

O *S. pneumoniae* é causa importante de morbidade e mortalidade em pessoas de todas as idades em todo o mundo. É o patógeno bacteriano mais prevalente nas infecções do trato respiratório, nas bacteremias e nas meningites, em crianças e pessoas idosas, nos países industrializados e em desenvolvimento, notadamente em menores de dois anos, nos indivíduos com mais de 65 anos e nos portadores de doenças crônico – degenerativas (Butler e schuchat, 1999). A taxa de infecção pneumocócica entre crianças menores de 5 anos é duas vezes maior do que a observada no grupo de risco (adultos maiores do que 65 anos). A timpanocentese e o aspirado dos seios nasais em crianças indicam que o pneumococo é responsável por 28% a 55% das otites e 30 % a 40% das sinusites (Wald, 1997).

O maior índice de doença pneumocócica invasiva é observado em crianças na faixa etária de 6 a 23 meses de vida, sendo inversamente proporcional à idade (Lee e Harper, 1998). Nos Estados Unidos, o *S. pneumoniae* é a causa mais comum de bacteremia nas crianças entre 2 meses e 36 meses de idade que têm febre sem sinais localizatórios (Levine et al., 1999, Fleisher et al., 1994), e é responsável pela maioria

dos casos de meningite, estimada em 10 casos em 100000 crianças menores de 12 meses de vida (Schuchat et al., 1997). A ocorrência de artrite séptica, osteomielite, celulite, peritonite, endocardite é menos comum.

Estudos realizados entre 1986 e 1995 estimaram a incidência anual de doenças pneumocócicas invasivas de aquisição comunitária nos Estados Unidos em 10 a 30 casos por 100.000 pessoas, com risco maior para crianças com idade menor de 2 anos, com incidência de 140 a 160 casos por 100000 pessoas (Pastor et al., 1998). Dados registrados em 2000, demonstraram 17000 casos/ ano de doença invasiva em crianças menores de 5 anos, com estimativa de 700 casos de meningite e 200 óbitos (ACIP, 2000). O índice de mortalidade associado à meningite pneumocócica nos EUA é de 7 a 10 %, com perda neurossensorial da audição em 30% a 40% dos sobreviventes e seqüela neurológica grave com déficit motor e retardo mental em 5% dos casos (Yogev, 2002).

No Estado de São Paulo, a taxa de incidência das meningites por pneumococo apresentou pouca variabilidade (coeficiente 1,0 - 1,5/100.000 habitantes) no período de 1990 - 2004. Não se observou variação significativa em relação à letalidade, permanecendo em torno de 28% e 29% no período observado. A figura 3 ilustra o coeficiente de incidência e letalidade das meningites por *Streptococcus pneumoniae* no estado de São Paulo no período de 1990 - 2004.

Fonte: Sinanw/DDTR /CVE, dados em 8/4/2005

FIGURA 3 – Incidência e letalidade das meningites por *Streptococcus pneumoniae* no Estado de São Paulo, de 1990 – 2004

Desde 1999, com a introdução no programa de imunização da vacina conjugada contra o *Haemófilus influenzae*, o pneumococo tem persistido como a segunda causa mais comum de meningite, perdendo em frequência somente para a *Neisseria meningitidis*, com uma incidência anual de 10 casos /100000 crianças acima de 1 ano de idade e taxa de mortalidade de 27,5% (Brandileone et al., 2003). A figura 4 mostra o coeficiente de incidência de meningite bacteriana no Brasil, segundo o agente etiológico no período de 1998 – 2005.

Infecções Pneumocócicas - Epidemiologia

Coeficiente de incidência de meningites bacterianas segundo o agente. Brasil, 1998 – 2005

FIGURA 4 – Coeficiente de incidência de meningite bacteriana segundo o agente, Brasil, 1998 –2005

Berezin et al., em 2002, avaliaram 55 pacientes com idade entre 1 mês e 15 anos, internados em dois hospitais de São Paulo, com diagnóstico de meningite, com cultura positiva para *Streptococcus pneumoniae*. Os autores verificaram que 52,5% deles apresentavam idade menor do que 6 meses. Das cepas isoladas, 36% apresentavam resistência intermediária à penicilina ($0,1 \mu\text{g/ml} \leq \text{CIM} \leq 1,0 \mu\text{g/ml}$). Das cepas com susceptibilidade diminuída à penicilina, 35% eram resistentes a trimetoprim/sulfametoxazol. Não houve resistência aos outros antibióticos testados. A letalidade foi de 20%, e houve seqüela neurológica em 40% das crianças avaliadas. Em relação à perda auditiva, a mesma ocorreu em 60% das crianças. Houve

correlação estatisticamente significativa entre letalidade e alteração neurológica com idade abaixo de 6 meses. Os sorotipos do pneumococo mais frequentemente encontrados foram 1, 5, 6B, 14, 19A e 23F, sendo que 70% dos sorotipos encontrados estão presentes na vacina heptavalente (Berezin et al., 2002).

A pneumonia é a causa mais importante de óbito infantil no mundo, e o pneumococo continua sendo a principal causa de pneumonia adquirida na comunidade (Nascimento–Carvalho, 2001). No Brasil, os dados sobre a incidência das doenças pneumocócicas são escassos, mas sua importância pode ser avaliada indiretamente a partir dos dados de mortalidade por pneumonia. Em 1996, dados do Centro Nacional de Epidemiologia mostraram que a mortalidade por pneumonia foi de 21 óbitos por 100.000 pessoas (33.882 óbitos). Nas faixas etárias nas quais as doenças pneumocócicas são mais incidentes, os coeficientes de mortalidade por 100.000 pessoas foram equivalentes a 153, 42 e 200 em menores de um ano, menores de cinco anos e maiores de 60 anos, respectivamente.

A figura 5 mostra os dados publicados pelo Ministério da Saúde, em relação à mortalidade por pneumonia no Brasil no ano de 2005, conforme a faixa etária e a região estudada, verificando-se uma maior mortalidade em crianças abaixo de 1 ano de idade e em idosos.

Em São Paulo, o estudo realizado por Ejzenberg et al., 1986, em 102 crianças internadas com diagnóstico de pneumonia, identificou o pneumococo como sendo o agente etiológico mais freqüente (Ejzenberg et al., 1986). Em avaliações subseqüentes, os sorotipos mais freqüentemente isolados, em crianças internadas com pneumonia foram: 14, 1, 6, 5, 4, 7, 23, 19, e 9 (Hein et al., 1995) e em crianças com doença invasiva pneumocócica : 1, 5, 6A, 6B e 14 (Berezin, 1995).

Vigilância Epidemiológica das Pneumonias

Mortalidade/100.000hab por pneumonia, por faixa etária nas regiões do Brasil, 2005

Fonte: SIM/MS/2006

Ministério da Saúde

FIGURA 5 – Mortalidade/ 100.000hab por pneumonia, por faixa etária nas regiões do Brasil, 2005

No Brasil, estudo realizado no período de Julho de 1993 a março de 1996, nas cidades de São Paulo, Recife e Belo Horizonte, analisou 360 cepas de *Streptococcus pneumoniae* isoladas de sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR), líquido pleural, articular e peritoneal, das quais 81% eram provenientes de crianças menores de 2 anos de idade. O sorotipo observado com maior frequência nesta faixa etária foi o 14, enquanto nas crianças de 3 a 6 anos foi o 1. Houve a identificação de 34 sorotipos com distribuição heterogênea dos sorotipos 9 V, 14, 24 F e 18 C entre as três cidades

avaliadas. O sorotipo encontrado com maior frequência em São Paulo e Recife foi o 14, e em Belo Horizonte, o 24 F. Constatou-se também diferença estatisticamente significativa na distribuição dos sorotipos de acordo com o diagnóstico clínico. Os sorotipos mais isolados de casos de pneumonia, foram o 14 e o 1, enquanto os mais frequentemente isolados do LCR foram 19 F e 18 C (Brandileone et al., 1997).

A Organização Pan – Americana de Saúde, desde 1993, vem conduzindo um estudo no sentido de promover o conhecimento do perfil do pneumococo e da resistência antimicrobiana de suas cepas em diferentes regiões geográficas. Dentro do programa especial de imunizações, cabe ao projeto SIREVA (Sistema Regional de Vacinas) a vigilância do *Streptococcus pneumoniae* na América Latina. Foram incluídos dados do Brasil, Argentina, Chile, Colômbia, México e Uruguai, constatando-se um índice de 87,5% de resistência à penicilina, associada aos sorotipos 14, 23 F, 6 B, 19 A e 19 F (Di Fabio et al., 1997). A tabela 6 demonstra a frequência de sorotipos de pneumococo isolados nos diferentes países latino-americanos envolvidos neste levantamento.

TABELA 6 – Frequência de sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* isolados em crianças em alguns países da América Latina

País	Sorotipo %					
	14	5	1	6A/6B	23F	19F
Argentina	31	12,8	10,9	9	2,1	3,1
Brasil	23,6	9,6	13,7	14,9	3,6	3,8
Chile	15,7	15,7	13,6	9,6	3,5	4
Colômbia	22	10,5	9	15,2	9,6	7,1
México	11,1	4,1	1,8	13	16,4	7,6
Uruguai	38,6	15,8	7,6	8	3,2	1,9

Brandileone et al., 2003 estudaram a distribuição dos sorotipos de pneumococo conforme o grupo etário e o diagnóstico clínico, no período de 1993 – 2000 (Figura 6). Os sorotipos 1 e 5 apresentaram-se entre os principais sorotipos em todos os grupos etários, aumentando em frequência com a idade. O sorotipo 14 foi mais prevalente entre as crianças, enquanto que os sorotipos 3 e 4 foram mais prevalentes na população adulta (Brandileone et al., 2003).

Os nove sorotipos de pneumococo mais prevalentes no Brasil, entre as cepas invasivas (isoladas de líquidos corpóreos normalmente estéreis), são o 1, 3, 5, 6 A, 6 B, 14, 18 C, 19 F e 23 F; e os sorotipos mais prevalentes em crianças menores de 5 anos são: 1, 5, 6 A, 6 B, 9 V, 14, 18 C, 19 F e 23 F (Brandileone et al., 2003).

FIGURA 6 – Sorotipos de *S. pneumoniae* prevalentes na doença invasiva no Brasil, no período 1993-2000, segundo Brandileone et al

O Projeto Sireva -Vigia (Sistema Regional de Vacinas), ramo brasileiro do projeto Sireva, foi instituído no Brasil em 1993, por meio de parceria entre o Ministério da Saúde (Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS) e hospitais públicos e privados, sob coordenação técnica do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, e contribui para a atualização epidemiológica em relação ao pneumococo, conforme demonstrado na figura a seguir (Figura 7)

Infecções pneumocócicas no Brasil

Percentual de isolamento de *S.pneumoniae*, segundo o agravo. Brasil, 2000 - 2005

Fonte: SIREVA

Ministério da Saúde

FIGURA 7 – Percentual *S. pneumoniae* isolados no Brasil 2000 – 2005, de acordo com o quadro clínico

Entre as cepas invasivas de pneumococo, a resistência à penicilina no Brasil tem aumentado a cada ano, tanto nos percentuais de resistência intermediária como nos de alta resistência, conforme constatado nos dados relatados pelo Instituto Adolfo Lutz (IAL) (figura 8). Esta resistência é mais prevalente entre as cepas isoladas de crianças até 4 anos de idade. Os sorotipos associados à resistência à penicilina são o 6 A, 6 B, 14, 19 F, 19 A e 23 F. A vacina conjugada 7- valente contempla os sorotipos associados à resistência à penicilina, com exceção do 19 A, com uma cobertura estimada em 91% das cepas associadas à resistência à penicilina.

CLSI/ NCCLS, 2005

FIGURA 8 – Resistência (R) à PENICILINA, em porcentagem, no Brasil entre as cepas invasivas conforme dados relatados pelo Instituto Adolfo Lutz no período 1993-2004

O pneumococo é um importante patógeno tendo em vista o aumento global de sua resistência à penicilina e a outros antimicrobianos. A escolha terapêutica adequada deve ter como base os dados epidemiológicos em conjunção com os testes de sensibilidade, a farmacocinética e a farmacodinâmica das drogas.

Nos Estados Unidos, durante a vigilância feita pelo CDC (Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos) entre os anos de 1993 e 1994, os sorotipos 4, 6 B, 9 V, 14, 18 C, 19 F e 23 F foram responsáveis por aproximadamente 80% das doenças pneumocócicas invasivas em crianças com menos de 6 anos, por 74% das cepas

isoladas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilinas (SPRP) e por 100% dos SPRP em crianças com menos de 6 anos com doença invasiva (CDC, 1997).

Na década passada, a proporção de *S. pneumoniae* resistentes a antibióticos aumentou no mundo inteiro. Em um estudo multicêntrico de vigilância nos EUA, no período 1993 – 1996, ocorreu aumento em 50% das cepas SPRP e aumento de 3 vezes das cepas resistentes às cefalosporinas. Embora geralmente menos comuns que o SPRP, também se observou pneumococos resistentes a macrolídeos e à associação trimetoprim – sulfametoxazol . Não ocorreram diferenças na mortalidade associada às cepas de SPRP (Rennels et al., 1998). No entanto, em 1997, a Academia Americana de Pediatria (AAP) revisou as diretrizes de antibioticoterapia em resposta ao aumento da prevalência de pneumococos resistentes aos antibióticos.

Enfatiza-se que 8-10 sorotipos de pneumococo são responsáveis por 60% a 70% das infecções pneumocócicas, fato este que possibilitou o desenvolvimento de vacinas conjugadas polivalentes.

1.7. As vacinas antipneumocócicas

A imunidade para o *Streptococcus pneumoniae* resulta do desenvolvimento de anticorpos protetores para polissacarídeos capsulares específicos. As primeiras tentativas de produção de vacina contra o pneumococo foram realizadas por Wright, em 1911. O interesse no desenvolvimento deste produto arrefeceu, no entanto, em consequência à descoberta da penicilina. A vacina voltou a ser considerada uma opção útil, quando do surgimento de casos de pneumococos resistentes à penicilina (Konradsen, 1996).

Em 1977, foi licenciada a primeira vacina antipneumocócica (14 – Valente) para uso comercial nos Estados Unidos. Em 1983, a mesma foi substituída pela vacina contra pneumococo polissacarídica 23 – valente, que é utilizada até os dias de hoje. (Steele, 1994; ACIP, 1997).

Atualmente há duas vacinas antipneumocócicas disponíveis comercialmente, a vacina polissacarídica 23 – valente e a vacina conjugada 7 valente. Ambas induzem a produção de anticorpos neutralizantes e opsonizantes antipolissacarídeos capsulares.

1.7.1. Vacina contra pneumococo polissacarídica 23 – Valente

A vacina contra pneumococo polissacarídica 23 – valente (VPP23), contempla os sorotipos patogênicos mais freqüentes em países desenvolvidos e em desenvolvimento, embora a sua composição seja fundamentada em vigilância soro - epidemiológica realizada nos EUA e na Europa (Johnston, 1991). A vacina contém os sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A,

19F, 20, 22F, 23F, 33F) responsáveis por 85% a 90% das infecções invasivas em países desenvolvidos (Fedson et al., 1999).

Estudos realizados no Brasil mostraram que VPP23 contém o equivalente a 89,7% dos sorotipos isolados em casos de bacteremia e pneumonia, 74,9% dos sorotipos isolados de meningite em crianças e a 86% dos responsáveis pelas doenças invasivas no Brasil. Além disso, a VPP23 inclui todos os sorotipos associados à resistência à penicilina (Brandileone, 1995; 1998).

A VPP23 é constituída por antígenos polissacarídicos purificados e induz a resposta imune células T- independente. A produção de anticorpos contra a VPP23, em controles saudáveis é bem estudada. A resposta imune de crianças abaixo de dois anos, para esta vacina, é pouco efetiva (Douglas et al., 1983). A produção de anticorpos aos sorotipos 6A, 14, 18C, 19F e 23F, sabidamente relevantes em Pediatria, mostra-se deficiente até os 5 anos de idade; dos 8 aos 10 anos de idade, parece haver uma adequação da resposta de anticorpos para os sorotipos 6A, 18C e 19F, e um gradual aumento da produção de anticorpos contra os sorotipos 14 e 23 F, até a idade de 13 a 15 anos (Douglas et al., 1983; Paton et al., 1986). Para os demais sorotipos da VPP23, a maioria das crianças saudáveis e adultos jovens mostra um aumento de duas vezes do nível de anticorpo após a vacinação (Spika et al., 1982; Cosio et al., 1981; ACIP, 1999). A VPP23 não produz uma memória imunológica (Choo et al., 2000).

As vacinas polissacarídicas não têm demonstrado reduzir a colonização mucosa pelo *Streptococcus pneumoniae*, não conferem proteção contra otite média e não podem limitar a difusão de cepas resistentes (Whitney et al., 2003).

A vacina VPP23 é recomendada para crianças maiores de 2 anos de idade e adultos, em dose única e com um único reforço após a primeira dose. A vacina é bem

tolerada, e reações adversas como eritema, dor local, febre e mialgia, ocorrem em menos de 1% dos vacinados. Reações sistêmicas graves são descritas em aproximadamente 5 por 1 milhão de doses administradas. A revacinação é associada a maior frequência de eventos adversos locais (11%) do que a primo – vacinação (3%), porém a frequência de eventos adversos sistêmicos após a vacinação é semelhante à observada após a primo – vacinação (Kline e Shearer., 1996).

Em indivíduos saudáveis, os títulos de anticorpos começam a declinar cinco anos após a vacinação (Kline e Shearer et al., 1996). atingindo os níveis pré - vacinação após 10 anos. A diminuição dos títulos de anticorpos parece ocorrer mais rapidamente em pacientes com doença renal crônica (especialmente nos pacientes submetidos à hemodiálise), com queda no nível de anticorpos observada um a dois anos após a vacinação, sendo mais acentuada em pacientes dialíticos. (Nikoskelainen et al., 1985; Fuchshuber et al., 1996; Kazancioglu et al., 2000).

Campins e colaboradores avaliaram a imunogenicidade da VPP23 em crianças com doença renal crônica e síndrome nefrótica. A vacina foi administrada a crianças com idade entre 2 e 18 anos, sendo 26 com síndrome nefrótica, 23 com RVU, 16 com IRC, 6 transplantados renais, 6 em tratamento dialítico, e 36 com outras doenças renais. Os resultados foram comparados aos de um grupo controle composto por 37 crianças saudáveis, através da medida da concentração de anticorpos IgG específicos, por ELISA, antes e 30 dias após a vacinação. Verificou –se que 87,3% das crianças mostraram um aumento de 2 vezes na concentração de anticorpos após a vacinação. Não se observou diferença significativa entre os grupos. Os autores consideraram que a vacina foi imunogênica em 78,4% das crianças saudáveis, em 77,9% do grupo com IRC em tratamento conservador e 72,5% do grupo transplantado e em diálise (Campins et al., 2000). No entanto, há conflito nos achados de estudos sobre a

resposta à VPP23, em pacientes com IRC em tratamento conservador, em comparação a pacientes transplantados. Alguns autores apontam para melhor resposta em pacientes renais crônicos antes do transplante (Linnemann et al., 1981), enquanto outros demonstram que em pacientes transplantados, com função renal estável a vacina é tão satisfatória e efetiva quanto no período pré - transplante (Rumeyza et al., 2000).

Estudos realizados em crianças e adultos imunocomprometidos, constataram um rápido declínio no título de anticorpos 6 meses após a vacinação, sendo que, um ano após a vacinação, apenas 50% dos pacientes permaneciam com títulos protetores.

1.7.2. Vacina pneumocócica Conjugada 7 – Valente (VPC7V)

A vacina pneumocócica conjugada é utilizada no Estados Unidos desde fevereiro de 2000, foi licenciada pelo ministério da Saúde, no Brasil, a partir de 2001. Contém os polissacarídeos capsulares de sete sorotipos de pneumococos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), conjugados individualmente a uma variante não tóxica da toxina diftérica, CRM 197 (CRM “Cross- reacting material”). Contém fosfato de alumínio como adjuvante, sendo destituído de timerosal ou outro conservante.

A conjugação dos antígenos polissacarídeos a uma proteína carreadora modifica a natureza da resposta imune contra os polissacarídeos capsulares para uma resposta célula T-dependente, resultando em melhor resposta de anticorpos inclusive para crianças menores de 2 anos de idade, com estabelecimento de memória imunológica e redução da colonização da nasofaringe pelos sorotipos de pneumococos presentes na vacina (Mbelle et al., 1999; Dagan et al., 2002).

Barnett e colaboradores compararam a resposta imune de crianças imunocompetentes, com e sem otite média aguda de repetição, em relação às vacinas contra pneumococo polissacarídica e conjugada, através da avaliação dos títulos de anticorpos pré e pós-vacinais contra os sorotipos 6B, 14, 19F e 23 F. Os autores comprovaram títulos mais elevados de anticorpos contra os 4 sorotipos testados nas crianças que receberam a vacina conjugada (Barnett et al., 1999) Demonstrou – se também que a VPC7V induz memória imunológica conferindo uma proteção mais duradoura em relação à doença (Choo et al., 2000).

A VPC7V contém os sorotipos responsáveis por 80% das doenças invasivas em crianças e 50% das doenças invasivas em adultos, nos EUA. Estes sorotipos foram os causadores de 86% das bacteremias, 83% das meningites e 65% das OMAS pneumocócicas, em crianças com menos de 6 anos de idade, no período de 1978 – 1994 nos Estados Unidos (Ahman et al., 1996). No Brasil, os mesmos sorotipos são responsáveis por 70% das pneumonias e 61% das meningites em crianças de 7 a 24 meses.

Comparando – se os dados publicados nos estudos realizados nos EUA, com os dados obtidos no Brasil, constata – se que a cobertura oferecida pela vacina conjugada 7 – valente no Brasil abrange 63,5% de eficácia devido a importância em nosso meio, dos sorotipos 1 e 5, que não são relevantes nos Estados Unidos, e por isso não foram incluídos na VPC7V. por outro lado, quando se analisam os dados relativos à resistência dos pneumococos à penicilina, que vem aumentando de forma preocupante nos últimos anos, verificamos que no município de São Paulo 2,4% apresentavam alta resistência à penicilina e 24,4% das cepas isoladas em menores de 6 anos de idade apresentavam resistência intermediária à penicilina.. Entretanto cerca de 90 % das amostras de sorotipos resistentes seriam cobertos pela VCP7V, já que a

resistência concentrou – se nos sorotipos 14 (41% do total), 6B (21,5%), 19A (8,3%) e 19F (3%). Os sorotipos 1 e 5 são muito raramente resistentes à penicilina (Brandileone et al.,1998).

Problemas de natureza técnica bem como eventualmente, de eventos adversos, impedem no momento, a produção de vacinas conjugadas com 23 sorotipos. Estão sendo estudadas as vacinas 9 e 11 – valentes, cuja composição antigênica, apresenta os sorotipos 1 e 5, além dos presentes na VCP7V.

Imunogenicidade e eficácia

A VCP7V é indicada a partir dos dois meses de idade e induz a um aumento substancial na concentração de anticorpos contra os sete sorotipos: após três doses, 92% a 100% das crianças apresentavam níveis de anticorpos iguais ou superiores a 0,15 micrograma / ml. A resposta é desigual de um sorotipo para outro, sendo menor nos sorotipos 4, 9V, 23. A administração de uma dose de reforço produz uma resposta secundária em todas as crianças, bem como uma resposta imunológica nas mucosas, que não aparece na primo vacinação. Após esta dose, mais de 90% das crianças têm títulos ≥ 1 mcg/ml frente à maioria dos sorotipos. Entretanto apenas 70% das crianças atingem estes títulos frente ao sorotipo 4,e apenas 80% frente ao sorotipo19F (Fivush e New, 1998)

O estudo da eficácia que levou ao licenciamento da VCP7V foi efetuado pelo Grupo Kaiser Permanente (GKP), na Califórnia, 37868 crianças saudáveis foram divididas aleatoriamente para receber a VCP7V ou uma vacina controle (vacina conjugada contra o meningococo C) aos 2, 4, 6 e 12 – 15 meses de idade. Analisando o número de casos de doença pneumocócica invasiva por sorotipos presentes na

vacina, verificou –se 1 caso da doença no grupo de crianças que receberam pelo menos 3 doses da vacina VCP7V e 39 casos nas crianças do grupo controle, verificando – se uma eficácia de 97,4%; intervalo de confiança (IC) 95%: 82,7% - 99,9%). A eficácia protetora em relação a todos os sorotipos, inclusive os não presentes na vacina, foi de 89,1% (IC 95%: 73,7 – 95,8%).

Uma diferença importante da VCP7V em relação à vacina VPP23 é a capacidade de proteger contra otite média aguda (OMÃ), ausente na VPP23. No estudo do GKP, verificou –se 6,4% menos episódios de OMÃ (diagnóstico clínico sem timpanocentese), 9,1 % menos episódios de otite média freqüente (definida como três ou mais episódios em seis meses ou quatro ou mais em um ano) e redução de 20,3% nas colocações de tubos de aeração. Em crianças que apresentaram ruptura timpânica espontânea e nas quais foi possível realizar a cultura da secreção, para a pesquisa do pneumococo, a eficácia da vacina foi de 65% para OMA causada por sorotipos presentes na vacina.

Em um estudo finlandês, no qual o diagnóstico de OMA era confirmado por punção timpânica e cultura do material aspirado, comparou -se crianças vacinadas com VCP7V com a vacina contra a hepatite B (aos 2, 4,6 e 12 meses de idade). Foram investigados 2596 episódios de OMA, 357 dos quais devidos a sorotipos de pneumococos presentes na vacina. Houve 107 episódios no grupo VCP7V e 250 episódios no grupo controle, o que indica eficácia de 57% na prevenção de OMA por sorotipos vacinais. A eficácia protetora para OMA causada por pneumococos de qualquer sorotipo foi de 34% e a eficácia contra OMA de qualquer etiologia foi de 6%, semelhante, portanto, à eficácia encontrada no estudo americano (Eskola et al., 2001)

O Grupo Kaiser Permanente (GKP), também realizou um estudo para avaliar a repercussão da vacina sobre as pneumonias. As crianças que receberam pelo menos uma dose da VCP7V, apresentaram 11,4% menos episódios de pneumonia diagnosticados clinicamente, 33% menos episódios de pneumonia acompanhada de alterações radiológicas e 73,1% menos episódios de pneumonia com evidências radiológicas de consolidação de 2,5 cm ou mais (Black et al., 1998)

A Tabela 7 resume os principais estudos clínicos sobre a eficácia das vacinas pneumocócicas conjugadas em várias populações.

TABELA 7 – Estudos clínicos sobre a eficácia das vacinas pneumocócicas conjugadas em várias populações

Pesquisadores	Local e população estudada	vacina	calendário vacinal	Parâmetro utilizado para avaliar a eficácia	eficácia
O' Brien KL et al	EUA (Crianças descendentes de Apaches e Navajos)	7 - Valente	Calendário vacinal 3, 2 ou 1 dose segundo a idade e uma dose de reforço aos 12- 15 meses	Doença invasiva pelos sorotipos vacinais	82,6 (21,4 - 96,1)
Klugman KP	África do Sul (Soweto)	9- Valente	6, 10, 14 semanas	Doença invasiva por sorotipos vacinais Doença invasiva por cepas resistentes à penicilina Pneumonia confirmada radiologicamente	83 (39 - 97) 67 (19 - 88) 20 (2 - 35)
Black et al	Califórnia Kaiser Permanente	7 - Valente Conjugada com CRM 197	2, 4, 6 e 12 meses	Doença invasiva por sorotipos vacinais Pneumonia confirmada radiologicamente Episódios de OMA Tubo de timpanostomia Prescrições de antibióticos para OMA	97,4 (82,7 - 9,9) 20,5 (4,4 - 34) 7,8 (95,4 - 10,2) 24 (12 - 35) 5,7 (4,2 - 7,2)
Eskola et al	Finlândia	7 - Valente Conjugada com CRM 197	2, 4, 6 e 12 meses	Qualquer episódio de OMA OMA por sorotipos contidos na vacina OMA por sorotipos cruzados com os da vacina OMA por sorotipos não contidos na vacina	6 (- 4 - 16) 57 (44 - 67) 51 (27 - 67) 33 (- 80 - 1)
Grupo de Estudo FinOM (não publicado)	Finlândia	7 -Valente Conjugada com OMPC	2, 4, 6 e 12 meses	OMA confirmada por cultura OMA por sorotipos contidos na vacina Qualquer tipo de OMA	25 (11 - 37) 56 (44 - 66) sem eficácia
Dagan et al	Israel com 12 - 35 meses em em creches	9 - Valente Conjugada com CRM 197	2, 4 e 6 meses	Infecções de vias respiratórias altas Infecções de vias respiratórias baixas OMA uso de antibióticos	15 (4 - 24) 15 (2 - 28) 17 (- 2 - 33) 15 (13 - 21)

Whitney e colaboradores, em 2003, avaliaram o declínio da doença pneumocócica invasiva após a introdução da vacina conjugada 7 – valente. A taxa de doença invasiva apresentou queda na incidência de 24,3 casos por 100000 pessoas em 1998 e 1999 para 17,3 por 100000 em 2001. O maior declínio ocorreu em crianças abaixo de 2 anos de idade. Neste grupo, a taxa de doença foi 69% menor em 2001 (Figura 9). A redução na incidência da doença também foi percebida nos adultos, a taxa de doença em 2001 foi 32% menor para adultos na faixa etária de 20 a 39 anos de idade, 8% menor para 40 a 64 anos e 18% menor para pessoas com mais de 65 anos. A taxa de doença causada pelos sorotipos resistentes à penicilina foi 35 % menor em 2001 do que em 1999 (Figura 10)

* Índice $p < 0,05$ para a comparação da incidência em 2000 ou 2001 com a incidência de 1998 e 1999

FIGURA 9 – Taxa de doença invasiva entre pessoas menores de 5 anos, de acordo com o grupo etário e o ano

* Índice $p < 0,05$ para a comparação da incidência em 2000 – 2001 com a incidência de 1998 – 1999.

FIGURA 10 – Taxa de doença invasiva entre pessoas maiores de 5 anos, de acordo com o grupo etário e o ano

Os dados apresentados por Whitney et al., confirmam as mudanças na incidência da doença que ocorreram entre as crianças que participaram do estudo Kaiser Permanente, e sugere que adultos não vacinados seriam beneficiados pelo uso da vacina em crianças, com redução da incidência da doença pneumocócica atribuídas à diminuição da transmissão pelas crianças, principal reservatório para o pneumococo. O contato com crianças dentro de casa é um fator de risco para a doença invasiva no adulto (Breiman et al., 2000; Nuorti et al, 2000), e a frequência da colonização da nasofaringe é maior em adultos que convivem com crianças (Hendley et al., 1975)

Kaplan e colaboradores realizaram um estudo prospectivo em oito hospitais dos EUA no período de 1994 – 2002, com o intuito de monitorar o perfil clínico e microbiológico, a susceptibilidade antimicrobiana e a distribuição dos sorotipos de pneumococo nas infecções invasivas em crianças. Os autores confirmaram um declínio no número de episódios infecciosos em crianças ≤ 24 meses de 58% em 2001 e 66% em 2002 (Figura 11). Considerando apenas os sorotipos contidos na VCP7V, a incidência da doença declinou 63% em 2001 e 77% em 2002. O maior declínio foi observado em relação ao sorotipo 14 (Tabela 8), constatou –se também, no ano de 2002, pela primeira vez desde o início do estudo, queda na frequência de isolamento de cepas resistentes à penicilina e diminuição no número de infecções pneumocócicas invasivas (Figura 12) (Kaplan et al., 2004).

FIGURA 11 – Porcentagem de declínio nos casos de doença pneumocócica invasiva por ano, no período 1994 – 2002, de acordo com a idade e situação vacinal

FIGURA 12 – Número de infecções pneumocócicas invasivas associadas com o local da infecção e o ano

TABELA 8 – Declínio da doença pneumocócica invasiva causada pelos sorotipos relacionados à vacina, em 1994 - 2002

Sorotipos	Média 1994 - 2000	2001	% Declínio	2002	% Declínio
4	18	5	72	4	78
6	74	25	66	20	73
9	29	14	52	10	66
14	111	39	65	12	89
18	30	13	57	12	60
19	60	45	25	38	37
23	37	16	57	5	86

Eventos adversos

A VCP7V vem demonstrando incidência relativamente baixa de eventos adversos quando administrada com as outras vacinas recomendadas para esta faixa etária (tríplice acelular vacina oral ou injetável contra a poliomielite, Hib, hepatite B, sarampo, caxumba – rubéola). Reações locais moderadas (qualquer eritema com 2,4 cm ou mais e / ou dor) ocorreram no local da injeção em 4,9 a 6,1% das crianças após todas as doses, não se verificando aumento significativo na frequência ou gravidade das reações com qualquer das doses subsequentes administradas.

No estudo GKP, febre foi cerca de duas vezes mais frequentes nas crianças que receberam VCP7V, em comparação com as imunizadas com a vacina contra o meningococo C. Por outro lado, temperatura retal acima de 38 °C e acima de 39 °C ocorreu em 13% e 1,2% respectivamente, de 727 crianças que receberam apenas a VCP7V, sem uso associado de outras vacinas. Nesse grupo, irritabilidade (45,8%),

sonolência (15,9%), sono agitado (21,2%), diminuição do apetite (18,3%), vômitos (6,3%) e diarreia (12,8%) foram também verificados.

Estudos com número limitado de crianças não mostraram aumento de reações em crianças anteriormente vacinadas com a vacina VPP23..

A Tabela 9 descreve o esquema recomendado para a vacina contra pneumococo conjugada heptavalente (VCP7V) em lactentes e crianças previamente não vacinadas, de acordo com a idade cronológica em meses..

TABELA 9 – Esquema recomendado para a vacina contra pneumococo conjugada heptavalente (VCP7V) em lactentes e crianças previamente não vacinadas, de acordo com a idade cronológica em meses

Idade da 1ª dose (meses)	Série primária	Dose adicional
2 a 6	3 doses, com intervalo de 2 meses	1 dose com 12 - 15 meses
7 a 11	2 doses, com intervalo de 2 meses	1 dose com 12 - 15 meses
12 a 23	2 doses, com intervalo de 2 meses	
24 a 59	crianças com doença de base ou imunossupressão	2 doses com intervalo de 2 meses
	Crianças saudáveis	1 dose

Esta foi a primeira vacina com eficácia promissora contra a doença pneumocócica recomendada para crianças menores de 2 anos de idade e com alto risco para a doença invasiva. Estudos clínicos controlados têm mostrado que quando administrada em regime de 4 doses, é altamente eficaz contra a doença invasiva (Black et al, 2000), e contra a otite média aguda (Eskola, 2001), e pneumonia (Black et al, 2002).

Justificativa do Trabalho

A vacinação para pneumococo é recomendada para crianças com insuficiência renal crônica. Os pacientes com IRC são considerados de alto risco para adquirir as formas graves da doença e a vacinação tem um papel fundamental para atenuar o risco de infecção pneumocócica.

Infelizmente há poucos estudos que tem avaliado especificamente a resposta vacinal para pneumococo em crianças com IRC em tratamento conservador e dialítico. A maioria dos estudos foi realizado em um número pequeno de pacientes utilizando a vacina VPP23, que tem demonstrado na criança imunocompetente uma menor imunogenicidade em relação a vacina conjugada, além de não poder ser administrada em crianças menores de 2 anos de idade (Ahman et al., 1996; Anderson et al., 1998).

Não há até o momento, um estudo avaliando a resposta imunológica à vacina conjugada 7 – valente em crianças portadoras de IRC em tratamento conservador e em diálise, que por apresentarem alterações imunológicas associadas à uremia, podem produzir uma resposta sub -ótima e de vida curta, com declínio precoce dos níveis de anticorpos (Fivush e New, 1998).

O presente estudo avalia a resposta vacinal das crianças com IRC à vacina VCP7V através da análise das concentrações de anticorpos aos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes na vacina, antes e depois da aplicação da mesma neste grupo de crianças portadoras de IRC em tratamento conservador e dialítico.

2. Objetivos

1. Determinar as concentrações de anticorpos da classe IgG aos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F do *Streptococcus pneumoniae*, antes e depois da administração de vacina pneumocócica conjugada 7 – valente, em crianças portadoras de Insuficiência renal crônica.
2. Analisar comparativamente a resposta em dois grupos de crianças portadoras de insuficiência renal crônica, em tratamento conservador ou dialítico (diálise peritoneal ou hemodiálise)

3. Métodos

Este estudo foi conduzido de acordo com as resoluções normativas nº 196 e 251, e aprovado pela Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica de Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O termo de consentimento pós - informação assinado pelos pacientes ou seus representantes legais, foram obtidos antes do início do estudo. ANEXO A

3.1. Casuística

Seleção da amostra populacional

O estudo realizado foi do tipo descritivo prospectivo de uma população de 150 crianças portadoras de insuficiência renal crônica. Neste estudo foram incluídas 48 crianças com idade de 1 ano a 9 anos e 11 meses, ativos no ambulatório e enfermaria da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Icr – HC- FMUSP, no período de junho de 2003 a outubro de 2005.

Os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão para a participação do estudo (total de 48) foram subdivididos em 2 grupos, conforme a terapêutica instituída para a insuficiência renal.

Grupo 1: Pacientes com IRC em tratamento conservador

Grupo2 : Pacientes com IRC em tratamento dialítico (diálise peritoneal ou hemodiálise).

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão:

1. Crianças com idade de 1 ano a 9 anos e 11 meses.
2. Depuração de creatinina ≤ 70 ml/ min/ $1,73m^2$, calculada pela fórmula de Schwartz.

(SCHWARTZ et al., 1987)

$$C_{\text{rlr}} = \frac{\text{Estatura (cm)} \times K}{\text{Creatinina sérica}}$$

K varia conforme a faixa etária e o sexo de 0,33 a 0,70

3. Consentimento pós - informação assinado pelos pais ou responsável

Critérios de Exclusão

1. Pacientes com histórico de hipersensibilidade a qualquer componente da vacina, incluindo o toxóide diftérico.
2. Presença de plaquetopenia (plaquetas $\leq 50.000/mm^3$), ou qualquer distúrbio de coagulação que contra - indicaria a injeção intramuscular.
3. Estar recebendo tratamento com corticóide sistêmico ou qualquer outra medicação imunossupressora, ou ter utilizado há menos de 3 meses
6. Ter recebido transfusão de sangue há menos de três meses.

A apresentação, da casuística, para cada grupo, quanto à distribuição por idade (valor máximo, mínimo e mediana) e o sexo (Tabela 10), a etiologia da IRC (Tabela 11) e estado nutricional (tabela 12), está demonstrada a seguir.

Nenhuma criança que fez parte do estudo tinha recebido previamente a vacina contra o pneumococo (.VCP7V ou VPP23).

TABELA 10 – Distribuição da casuística do estudo, segundo o valor mínimo, máximo e a mediana de idade cronológica e o sexo, nos grupos 1 e 2

GRUPO	IDADE			SEXO		TOTAL
	Mínima	Máxima	mediana	Masculino	Feminino	
1	1a1m	8a3m	5a5m	13	11	24
2	1a0m	9a 11m	4a8m	14	10	24
TOTAL				27	21	48

TABELA 11 – Distribuição da casuística do estudo, segundo a etiologia da IRC nos grupos 1 e 2

Etiologia	Grupo 1	Grupo 2
Uropatia Obstrutiva	13 (54,1%)	10 (41,6)
Hipo/displasia renal/ Aplasia	6 (25%)	4 (16,6%)
Glomerulopatia	0 (0%)	6 (25%)
Doenças hereditárias	3 (12,5%)	0 (0%)
outras	2 (8,5%)	4 (16,8%)

TABELA 12 – Distribuição dos pacientes quanto ao estado nutricional, escore Z peso ajustado para idade, estatura ajustado para a idade e peso ajustado para a estatura, nos 2 grupos

Escore Z < -2 DP	Grupo 1	Grupo 2
Escore Z peso ajustado para idade		
Média (DP)	- 1,2 (1,24)	- 1,82 (1,28)
Mediana	- 1,31	- 2,1
Variação	- 3,45 a 1,21	- 3,67 a 1,25
Escore Z estatura ajustado para a idade		
Média (DP)	- 1,44 (1,01)	- 1,9 (1,46)
Mediana	- 1,3	- 2,2
Variação	- 3,39 a 0,75	- 4,54 a 1,1
Escore Z peso ajustado para a estatura		
Média	- 0,3 (1,37)	- 0,8 (1)
Mediana	- 0,35	- 0,9
Variação	- 3,6 a 2,05	-2,6 a 1,03

Vacinação e coleta das amostras de sangue

Foram administradas, por via intramuscular, duas doses da vacina pneumocócica conjugada (Prevenar®). Cada dose apresentava volume equivalente a 0,5 ml, contendo 2 µg de cada sacarídeo dos sorotipos 4, 9 V, 14, 18 C, 19 F e 23 F e 4 µg do sorotipo 6 B (16µcg de sacarídeos totais), cerca de 20µcg de proteína carreadora CRM 197 e 0,125 mg de adjuvante de alumínio sob forma de fosfato de alumínio. O intervalo aproximado entre as doses foi de 60 dias.

Os responsáveis pelas crianças foram orientados a observar o possível aparecimento de sinais indicativos de reação vacinal e sobre a necessidade de anotá-los em um relatório específico (ANEXO B). Em caso de intercorrência, com necessidade de intervenção médica, o paciente foi orientado a entrar em contato imediato por telefone, para pronta reavaliação clínica.

A identificação numérica de cada paciente que participou deste estudo, associada às iniciais do nome, sexo e idade encontra-se no (ANEXO C)

Amostras de sangue foram colhidas antes da primeira dose e 30 a 60 dias após o reforço. Para garantir a homogeneidade da coleta no período pós-vacinal. Os pacientes que não compareceram na data agendada, foram rapidamente reconvocados por telefone ou telegrama. O sangue foi centrifugado, e o soro foi separado em alíquotas em frascos de Eppendorff identificado e mantido a -70°C até a realização dos ensaios. Todos os pacientes vacinados completaram o estudo.

3.2. Método Laboratorial

A determinação de IgG aos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F do *Streptococcus pneumoniae* foi realizada no Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB4 – USP), utilizando – se o método imunoenzimático (ELISA) modificado por Koskela (1997) e adaptado por Sorensen et al (1996).

A análise das amostras de soro pré e pós - vacinais de cada paciente, foi realizada, no mesmo ensaio, para evitar a variabilidade entre os ensaios.

Técnica para a determinação de anticorpos antipneumocócicos

1. Diluir os polissacarídeos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 (concentração inicial de 10 mg/ml) a uma concentração de 10 µg/ ml em tampão PBS 7,4. Colocar 100 µl/ poço da diluição nas placas de ELISA Maxisorp (Nunc- 439454 ou 442404). Cobrir com filme plástico.

2. Incubar as placas a 37°C por 5 horas e após esse período a 4°C até o dia seguinte.

3. Diluir as amostras (1/11) primeiramente em tampão BSA (albumina bovina – sigma A7030) 1% em PBS – Tween 20 0,1% contendo polissacarídeo C (50 µ/ml). Deixar 30 minutos a temperatura ambiente.

Poly C: 10 mg/ml (concentração inicial) diluir para 50µg/ml (1:200). Em um volume de 3,8 ml de tampão (suficiente para diluição de 11 amostras) acrescentar 19µl de PolyC.

Após 30 minutos proceder às diluições finais:1/220 para a curva padrão (pool Pneumo) e amostra controle (pool H) e 1/55 para as amostras testes (pré e pós-vacinação).

4. Lavar as placas com PBS – Tween 20 0,1% por 4 vezes.

5. Nos poços iniciais, colocar 100 µl de amostra. Nos demais, 50 µl de tampão. Com a pipeta multicanal, retirar 50 µl do poço inicial e passar para o seguinte. Homogeneizar e passar novamente 50 µl para o seguinte e assim sucessivamente (diluição seriada). Desprezar os últimos 50µl. A curva padrão terá 7 diluições (a partir de 1/ 220) e as amostras testadas 4 diluições (a partir de 1/ 55).

6. Incubar a placa por 2 horas a temperatura ambiente.

7. Repetir o procedimento 4.

8. Adicionar o conjugado anti – IgG humana marcado com a peroxidase (Hybridoma, USA, clone HP – 6043) (50 µl por poço), na diluição de 1 : 3000 no tampão de diluição (BSA 1% em PBS T 20 0,1%). A diluição sugerida è de 1/4000. porém é necessária uma titulação prévia do conjugado para uma correta padronização.
9. Incubar as placas por 1 hora a temperatura ambiente.
10. Repetir o procedimento 4.
11. Adicionar o substrato da enzima (100 µl por poço):
Preparação do substrato: 3 pastilhas de OPD 10 mg(ortofenilediamina – sigma P-8287) dissolvida em 75 ml de tampão citrato – fosfato 0,1M pH 5,0 e 30 µl de peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Volume suficiente para 6 placas.
12. Incubar a temperatura ambiente por 30 minutos (escuro).
13. Bloquear a reação com ácido sulfúrico 2,5N (50 µl por poço).
14. Leitura em comprimento de onda de 492 nm.

Os resultados dos soros controles e dos soros dos pacientes foram interpolados em uma curva baseada no soro padrão, e os valores expressos em µg/ ml.

Para controle de cada um dos ensaios, os soros controle foram analisados em cada uma das placas utilizadas a cada dia. Para a aceitação do ensaio, considerou-se em primeiro lugar, que os resultados deveriam estar inclusos dentro dos valores de variação estabelecidos previamente, e em segundo lugar, que o percentual de variação da concentração entre os ensaios deveria ser menor do que 20%.

O menor limite de detecção do método para IgG referente a cada sorotipo foi: 4 0,03 µg/ml ; 6 – 0,02µg/ml ; 9 – 0,02 µg/ml ; 14 – 0,21 µg/ml; 18 – 0,04 µg/ml ; 19 – 0,06 µg/ml; 23 – 0,05 µg/ml.

Para a elaboração das planilhas com os dados obtidos da leitura da absorbância no espectrofotômetro, foi utilizado o software Excel para Windows (versão 7.0).

3.3. CRITÉRIOS DE INTERPRETAÇÃO DE ANTICORPOS AO PNEUMOCOCO

As concentrações de anticorpos pré-vacinais foram analisadas conforme a classificação utilizada por Inostroza et al., em 1998, que considera valores de IgG específica $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$ como indicativos de infecção prévia ou colonização, IgG entre 0,6 e $1,29 \mu\text{g/ml}$ como indicativos de exposição prévia (contato), e valores $< 0,6 \mu\text{g/ml}$ como indicativos de ausência de contato prévio.

Não há até o momento, definição quanto ao que constitui uma produção adequada de anticorpos ao pneumococo. Na falta de consenso, neste estudo, definiu – se como “produção adequada” de anticorpos ao pneumococo, interpretando os resultados com base em uma adaptação do critério utilizado pelo grupo do Laboratório da “School of Medicine of Lousiana State University” em New Orleans – Mississipi, EUA, sob a direção do Dr. Ricardo Sorensen, da “School of Medicine of Lousiana State University” em New Orleans – Mississipi, EUA, pesquisador integrante do grupo responsável pela padronização do método de dosagem de IgG aos sorotipos mais relevantes do pneumococo,. Por este critério, define-se como produção adequada de anticorpos a cada sorotipo, após a imunização da vacina polissacarídica 23 - valente, a concentração de IgG $\geq 1,3 \mu\text{g / ml}$ e/ou incremento ≥ 4 vezes (Sorensen et al ., 1998).

Produção adequada de anticorpos para cada sorotipo de pneumococo, após a imunização:

A resposta sorológica para cada sorotipo foi analisada separadamente nos dois grupos de pacientes, sob 3 critérios:

Critério A = Concentração de IgG pós vacinal $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$, excluídos nesta análise os pacientes que apresentavam a concentração de IgG $\geq 1,3\mu\text{g/ml}$ antes da vacinação, portanto já naturalmente imunes.

Critério B = Valor delta (produto da divisão da concentração de IgG pós- vacinal pela concentração pré vacinal) ≥ 4 .

Critério C = Concentração de IgG $\geq 1,3$ e delta ≥ 4 .

O Critério C é considerado neste trabalho como o melhor parâmetro para a avaliação da resposta imunológica, pois além de considerar o delta ≥ 4 também exclui os casos em que a concentração final foi $< 1,3\mu\text{g/ml}$, de modo que , a avaliação do delta deve sempre ser feita de forma complementar à do valor de IgG pós–vacinal (Fuchshuber et al., 1996).

Produção adequada de anticorpos em relação à vacina pneumocócica conjugada 7V considerando a resposta aos sete sorotipos estudados:

Produção adequada de anticorpos em relação à vacina pneumocócica conjugada 7V considerando a resposta aos sete sorotipos estudados foi definida como produção

adequada de anticorpos, segundo o critério C descrito acima, para cinco ou mais dos sete sorotipos estudados.

3.4. MÉTODO ESTATÍSTICO

Para a análise dos resultados foram utilizados testes não paramétricos (Fisher, Mann-Whitney e Wilcoxon), levando-se em consideração a natureza e distribuição das variáveis estudadas.

As frequências de respostas positivas segundo cada critério e para cada sorotipo foram calculadas juntamente com os respectivos intervalos de confiança (95%) em cada grupo (com e sem diálise), pelo software GraphpadStatemate versão 1.01, e a comparação das mesmas entre os grupos, foi feita usando-se o teste de Fisher.

As concentrações de anticorpos pré e pós-vacinação para cada sorotipo foram calculadas individualmente, e suas medianas foram comparadas através do teste de Wilcoxon.

As concentrações de anticorpos pós-vacinação para cada sorotipo foram calculadas nos 2 grupos de estudo e suas medianas (para cada sorotipo) foram comparadas através do teste de Mann Whitney..

Para todos os cálculos estatísticos foi adotado o nível de significância de 5%.

4. Resultados

O resultado das concentrações de IgG para cada sorotipo, foi analisado por etapas, considerando cada sorotipo isoladamente, e, depois, estudou-se em conjunto, a resposta à imunização aos sete sorotipos incluídos na vacina.

4.1. ANTICORPOS CONTRA CADA SOROTIPO ISOLADAMENTE

4.1.1. Pré - imunização

Foi analisada a concentração pré-vacinal quanto a intervalos de valores pré-determinados ($< 0,6 \mu\text{g/ml}$; $0,6 - 1,29 \mu\text{g/ml}$; e $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$).

Os sorotipos 4, 9 e 18 apresentaram o maior percentual dos pacientes dos grupos 1 e 2 com a concentração de IgG pré - vacinal $< 0,6 \mu\text{g/ml}$.

Os sorotipos 14 e 19 apresentaram em ambos os grupos, a maior percentagem de pacientes com concentração de IgG pré – vacinal $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$.

Para o sorotipo 6B, a maioria do grupo 1 (42%) dos pacientes apresentaram a concentração de IgG $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$ e a maioria dos pacientes do grupo 2 (42%) apresentaram o maior percentual dos pacientes com concentração pré -vacinal entre $0,6 - 1,29 \mu\text{g/ml}$.

O sorotipo 23 apresentou no grupo 1 o maior percentual dos pacientes (46%) com a concentração pré –vacinal $< 0,6 \mu\text{g/ml}$ e no grupo 2 a maioria dos pacientes (38%) tinham uma concentração de IgG pré - vacinal $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$.

Estes dados estão detalhados na Tabela 13, que mostra a percentagem de pacientes com IRC do grupo 1 e 2, conforme a distribuição dos valores de IgG pré – vacinais, e estão ilustrados na figura 13 (distribuição das concentrações de IgG

($\mu\text{g/ml}$) pré-vacinal do grupo 1) e na figura 14 (a distribuição das concentrações de IgG ($\mu\text{g/ml}$) pré-vacinal do grupo 2)

A análise dos valores extremos (mínimo e máximo) das concentrações pré - vacinais de IgG, demonstrou uma variação entre os sorotipos nos 2 grupos estudados. O menor valor encontrado foi para os sorotipos 6 e 9 ($0,02 \mu\text{g} / \text{ml}$) do grupo 2, e o maior valor para o sorotipo 6 ($13,4\mu\text{g} / \text{ml}$), também do grupo 2. A Tabela 16 demonstra a variação das concentrações (mínima e máxima) de IgG ($\mu\text{g/ml}$) aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* pré e pós -vacinais em pacientes com IRC para os grupos 1 e 2.

4.1.2. Pós - imunização

As menores concentrações de IgG ($\mu\text{g/ml}$) pós- vacinação foram encontradas no grupo 1 para o sorotipo 9 ($0,47 \mu\text{g/ml}$) e no grupo 2 para o sorotipo 4 ($0,25\mu\text{g/ml}$).

As maiores concentrações de IgG ($\mu\text{g/ml}$) pós - vacinação foram encontradas no grupo 1 para os sorotipos 18 e 19 e no grupo 2 para os sorotipos 6 e 14.

A Tabela 16 mostra a variação das concentrações de IgG ($\mu\text{g/ml}$), valores mínimos e máximos aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *S.pneumoniae*, antes e depois da vacinação

A Tabela 17 mostra a mediana das concentrações pré e pós-vacinais de IgG ($\mu\text{g/ml}$) aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *S. pneumoniae*, nos 2 grupos,

O estudo comparativo das concentrações pós - vacinais de IgG específica a cada um dos sorotipos testados entre os 2 grupos não mostrou diferença neste estudo. A mediana das concentrações não mostrou diferença estatisticamente significativa com $p < 0,05$.

A figura 15 apresenta um gráfico que mostra as concentrações de anticorpos IgG ($\mu\text{g/ml}$) mínima, máxima e mediana, pré e pós a vacinação, para os sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* nos grupos 1 e 2

4.1.3. Pré x Pós

A análise estatística comparando as concentrações pós-vacinais em relação às concentrações pré - vacinais demonstrou que para todos os sorotipos estudados, nos 2 grupos, estas concentrações pós - vacinais foram significativamente superiores ($p<0,05$) às pré-vacinais .

A Tabela 14, mostra as concentrações de IgG ($\mu\text{g/ml}$) aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* , pré e pós- imunização, e delta (pós/pré) em crianças portadoras de IRC em tratamento conservador (grupo 1)

A Tabela 15, mostra as concentração de IgG ($\mu\text{g/ml}$) aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* pré e pós vacinação e delta (pós/pré) em crianças com IRC em tratamento dialítico (grupo 2)

4.1.4. Delta (Incremento Pós/Pré)

Na análise dos valores extremos (mínimo e máximo) do delta das concentrações de IgG, observou – se variação entre os sorotipos, sendo encontrado o menor valor para o sorotipo 19 no grupo 1 (0,36) e o maior valor para o sorotipo 6 no grupo 2 (415), conforme está demonstrado na Tabela 18 .

Na Tabela 19 verifica – se o valor das medianas do Delta (pós/pré) de IgG aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 nos grupos 1 e 2 após a vacinação.

4.1.5. Segundo critérios de “produção adequada” de anticorpos

A análise da “produção adequada” de anticorpos considerando os critérios “A” (IgG pós - vacinal $\geq 1,3\mu\text{g} / \text{ml}$, excluindo os pacientes que já tinham IgG pré - vacinal $\geq 1,3\mu\text{g} / \text{ml}$), “B” (pós / pré ≥ 4) e “C” (IgG pós - vacinação $\geq 1,3$ e delta ≥ 4), demonstra a maior percentagem de pacientes com “produção adequada” de anticorpos pelo critério “A”, para cada um dos sorotipos nos 2 grupos estudados.

A Tabela 20 descreve o grupo 1, segundo a presença (1) ou ausência de (0) de resposta com produção adequada de IgG aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *S.pneumoniae*, de acordo com os critérios A, B, C

A tabela 21 descreve o grupo 2, segundo a presença (1) ou ausência de (0) de produção adequada de IgG aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *S.pneumoniae*, de acordo com os critérios A, B, C

Para a avaliação da resposta de cada sorotipo à vacinação de acordo com os critérios apresentados, utilizou – se o cálculo das frequências com intervalo de confiança 95, com o resultado descrito a seguir.

CRITÉRIO A

Grupo 1

- Sorotipo 4: 0,650 (IC95 – 0,407 – 0,864)
- Sorotipo 6: 0,785 (IC95 – 0,492 – 0,953)
- Sorotipo 9: 0,687 (IC95 – 0,413 – 0,889)
- Sorotipo 14: 1,0 (IC95 – 0,663 – 1,0)
- Sorotipo 18: 0,764 (IC95 – 0,501 – 0,931)
- Sorotipo 19: 0,750 (IC95 – 0,426 – 0,945)
- Sorotipo 23: 0,823 (IC95 – 0,566 – 0,962)

Grupo 2

- Sorotipo 4: 0,80 (IC95 – 0,563 – 0,942)
- Sorotipo 6: 0,80 (IC95 – 0,519 – 0,956)
- Sorotipo 9: 0,882 (IC95 – 0,635 – 0,985)
- Sorotipo 14: 1,0 (IC95 – 0,590 – 1,0)
- Sorotipo 18: 0,894 (IC95 – 0,668 – 0,987)
- Sorotipo 19: 0,777 (IC95 – 0,399 – 0,971)
- Sorotipo 23: 0,866 (IC95 – 0,595 – 0,983)

CRITERIO B

Grupo 1

- Sorotipo 4: 0,541 (IC95 – 0,328 – 0,744)
- Sorotipo 6: 0,500 (IC95 – 0,291 – 0,708)
- Sorotipo 9: 0,541 (IC95 – 0,328 – 0,744)
- Sorotipo 14: 0,583 (IC95 – 0,366 – 0,778)
- Sorotipo 18: 0,708 (IC95 – 0,488 – 0,873)
- Sorotipo 19: 0,458 (IC95 – 0,255 – 0,671)
- Sorotipo 23: 0,458 (IC95 – 0,255 – 0,671)

Grupo 2

- Sorotipo 4: 0,458 (IC95 – 0,255 – 0,671)
- Sorotipo 6: 0,541 (IC95 – 0,328 – 0,744)
- Sorotipo 9: 0,625 (IC95 – 0,406 – 0,811)
- Sorotipo 14: 0,541 (IC95 – 0,328 – 0,744)
- Sorotipo 18: 0,625 (IC95 – 0,406 – 0,811)
- Sorotipo 19: 0,458 (IC95 – 0,255 – 0,671)
- Sorotipo 23: 0,708 (IC95 – 0,488 – 0,873)

CRITERIO C

Grupo 1

- Sorotipo 4: 0,458 (IC95 – 0,255 – 0,671)
- Sorotipo 6: 0,50 (IC95 – 0,291 – 0,708)
- Sorotipo 9: 0,458 (IC95 – 0,256 – 0,671)
- Sorotipo 14: 0,583 (IC95 – 0,366 – 0,778)
- Sorotipo 18: 0,625 (IC95 – 0,406 – 0,811)
- Sorotipo 19: 0,416 (IC95 – 0,221 – 0,633)
- Sorotipo 23: 0,458 (IC95 – 0,256 – 0,671)

Grupo 2

- Sorotipo 4: 0,458 (IC95 – 0,255 – 0,671)
- Sorotipo 6: 0,50 (IC95 – 0,291 – 0,708)
- Sorotipo 9: 0,583 (IC95 – 0,366 – 0,778)
- Sorotipo 14: 0,541 (IC95 – 0,328 – 0,744)
- Sorotipo 18: 0,625 (IC95 – 0,406 – 0,811)
- Sorotipo 19: 0,416 (IC95 – 0,221 – 0,633)
- Sorotipo 23: 0,666 (IC95 – 0,447 – 0,843)

A Tabela 22 apresenta a percentagem (%) de crianças imunizadas, com produção adequada de anticorpos aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18,19e.23 do *S. pneumoniae* segundo os critérios A, B e C.

A comparação estatística entre os grupos estudados quanto à percentagem de pacientes com produção adequada de IgG específica pelo critério “C” (IgG pós - vacinal $\geq 1,3$ e delta ≥ 4), bem como a comparação entre as medianas das concentrações de IgG pós- vacinação não mostraram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) para nenhum dos sorotipos nos 2 grupos.

4.2. RESPOSTA DE ANTICORPOS À VACINAÇÃO

A análise da percentagem de pacientes imunizados com produção adequada de IgG específica, pelo critério “C” a cinco ou mais dos sete sorotipos estudados foi igual para os 2 grupos, 9 dos 24 pacientes nos 2 grupos apresentaram resposta de anticorpos adequada à vacinação, o que corresponde a 37,5% dos pacientes, conforme se verifica na Tabela 23, que mostra a percentagem de crianças imunizados com produção de anticorpos (IgG) adequada a diferentes sorotipos de *Streptococcus pneumoniae*, nos grupos 1 e 2 .

A figura 16 apresenta os dados acima em forma de gráfico.

4.3. EFEITOS ADVERSOS

Foram relatados efeitos adversos à vacina em 24 dos 48 pacientes (50%). febre ocorreu em 3 pacientes (6,25%), dor local em 17 pacientes (35,4%), hiperemia em 2 (4,1%) e edema em 5 (10,4%) dos pacientes. Em 24 pacientes não foi relatado nenhum tipo de sintoma após a primeira ou segunda dose. Não foi verificada nenhuma reação grave à vacina.

TABELA 13 – Percentagem (%) de pacientes com IRC com diferentes concentrações de anticorpos pré – vacinação, aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *S. pneumoniae*, em pacientes com IRC em tratamento conservador (grupo 1) e diálise (grupo 2)

1	< 0,6	50	33	54	13	58	21	46
	0,6 - 1,29	33	25	13	25	13	29	25
	>1,3	17	42	33	62	29	50	29
2	< 0,6	50	21	42	8	46	17	33
	0,6 - 1,29	33	42	29	21	33	16	29
	>1,3	17	37	29	71	21	67	38

Em vermelho, estão as percentagens com valores $\geq 50\%$

TABELA 14 – Concentração de IgG (µg/ml) aos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F do *Streptococcus pneumoniae*, pré e pós imunização, e delta (pós/pré) em crianças com IRC em tratamento Conservador (grupo 1)

	4			6			9			14			18			19			23		
Id	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta
1	0,06	0,86	14	0,48	2,5	5,2	0,08	1,1	13,7	0,45	28,2	62,6	0,06	1,2	20	0,3	3,2	10,6	0,16	3,4	21,25
2	1,6	2,5	1,5	0,5	12,4	24,8	0,45	4,1	9,1	1,7	9,3	5,4	0,27	2,5	9,2	0,98	18,4	18,7	0,4	3	7,5
3	0,92	1	1	0,83	2,4	2,8	0,41	1,5	3,6	1,7	5,5	3,2	0,32	1,4	4,3	1,2	1,9	1,58	0,77	1	1,29
4	1,2	5,5	2	2,9	6,2	2,1	2,6	24,6	9,4	2,3	10,1	4,3	2,4	47,1	19,6	9,9	16,4	1,65	3,1	4,7	1,5
5	0,1	1,9	19	0,35	0,84	2,4	0,15	1,9	12,6	0,98	8,7	8,8	0,13	2,2	16,9	0,72	3	4,1	0,25	2,1	8,4
6	0,9	7,9	8,7	0,94	8,2	8,7	1,3	1,8	1,38	1	23,7	23,7	1,7	25	14,7	3,1	36,9	11,9	1,3	7	5,3
7	0,36	0,74	2	1,3	1,9	1,4	1,3	7,3	5,6	2,6	8,4	3,2	0,53	2,1	3,9	1,3	9,7	7,4	0,73	1,2	1,64
8	0,03	0,62	20,6	0,07	2,1	30	0,04	0,76	19	0,21	2,1	10	0,04	1,2	30	0,17	1,1	6,4	0,06	2,1	35
9	0,14	3,1	22,1	0,34	2,1	6,1	0,31	5,9	19	3,2	11,6	3,6	0,15	25	166	0,48	1,5	3,1	0,39	2,6	6,6
10	0,96	1,6	1,6	1,5	6,6	4,4	1	2,3	2,3	2,2	6,2	2,8	2,4	13,7	5,7	4	5,8	1,45	1,1	2	1,8
11	1,6	4,3	2,6	2,9	8	2,7	10,9	10,8	0,99	10,2	11,2	1,09	2,4	2,9	1,2	5,7	6,8	1,19	2,8	4	1,4
12	0,43	2,1	4,8	0,58	1,5	2,5	0,33	0,89	2,6	2,4	4,3	1,79	0,28	0,88	3,1	0,71	1,1	1,5	0,55	1,9	3,4
13	0,11	4	36,3	0,29	8,9	30,6	0,16	7,3	45,6	0,61	10,1	16,5	0,09	3,2	35,5	0,45	12,9	28,6	0,2	9,7	48,5
14	0,95	3,6	3,78	2,3	16	6,9	4,2	15,8	3,7	3,8	18,6	4,8	1,3	8,2	6,3	4,3	17,5	4	2,5	6,4	2,56
15	1,5	3,4	2,2	3,8	4,2	1,1	1,4	4,1	2,9	3,4	16,1	4,7	1,6	5,1	3,1	4,7	18,2	3,8	3,5	3,9	1,1
16	0,33	1,4	4,2	0,64	1,2	1,8	0,35	5,4	15,4	1,6	23,5	14,6	0,29	7,1	2,4	0,97	5,7	5,87	0,52	4,7	9
17	2,2	1,7	0,77	7,3	20,9	2,8	2,3	9,6	4,17	5,5	8,5	1,5	1,7	1,9	1,1	5,2	3,9	0,75	4,1	6,1	1,48
18	0,73	3,4	4,6	1,5	9,6	6,4	5,3	10,2	1,9	1,7	5,3	3,1	0,73	6,9	9,4	2,2	7,4	3,3	1,2	4,9	4
18	0,21	3,7	17,6	0,71	21,6	30,4	0,43	6,5	15,1	0,81	13,9	17,1	0,2	4,5	22,5	1,9	5,6	2,9	0,47	12,8	27,2
19	0,36	0,67	1,8	0,75	1,2	1,6	0,35	0,83	2,37	1,1	5,4	4,9	0,37	2,1	5,6	0,81	1,2	1,48	0,52	1,8	3,4
21	0,34	1,8	5,2	0,95	6,8	7,1	0,57	2	3,5	0,96	5,1	5,3	0,31	2	6,4	1,1	2,3	2	0,75	1,4	1,8
22	0,98	0,82	0,8	1,5	0,73	0,48	0,66	0,47	0,71	1,7	2,5	1,47	0,67	1	1,4	5,2	1,9	0,36	1,4	0,61	0,43
23	0,15	5,2	34,6	0,35	2,9	8,2	0,13	7,6	58,4	0,47	5,3	11,2	0,12	8,4	70	0,57	3,6	6,3	0,27	8,3	30,7
24	0,69	0,77	1,1	1,3	2,7	2,07	1,1	1,7	1,5	2,6	6,9	2,6	1,0	1,7	1,7	3,4	2,3	0,6	0,95	1,1	1,1

Id = identificação Números em vermelho = IgG ≥ 1,3µg/ml ; azul= pós / pré ≥ 4

TABELA 15 – Concentração de IgG (µg/ml) aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* pré e pós -imunização e delta (pós/pré) em crianças com IRC em tratamento dialítico (grupo 2)

	4			6			9			14			18			19			23		
ID	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta	Pré	pós	Delta	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta
1	1,8	3,6	2	4,2	11,4	2,7	1,8	8,8	4,88	8,4	50	5,9	2,5	32,9	13,1	6,9	25,8	7,5	2,7	7,8	2,8
2	1,9	4,7	2,47	7,9	50	6,3	1,2	3,1	2,58	5,8	10,2	1,75	1,4	6,2	4,4	4,3	6	1,3	2,2	5,6	2,5
3	0,69	1,2	1,7	1,1	6,7	6	0,47	3,4	7,2	2,8	7,1	2,5	0,57	2,6	4,5	1,5	3,2	2,1	0,81	3,5	4,3
4	0,4	1,7	4,2	0,72	4,8	6,6	0,36	1,6	4,4	0,79	12,7	16	0,97	1,9	1,9	1,1	6,5	5,9	0,5	4,5	9
5	0,27	1,3	4,8	0,66	0,53	0,8	0,47	3	6,3	1,2	8,9	7,4	0,30	1,6	5,3	0,87	1,9	2,1	0,89	4,5	5
6	2	2,2	1,1	4,4	8,9	2	3	4	1,3	4	11,1	2,77	3,2	4,2	1,3	10,1	11,6	1,1	2,7	3,2	1,1
7	0,78	4,3	5,5	3,2	7,3	2,2	1,2	5,1	4,2	8,6	26,6	3,09	6,2	8,2	1,3	8,6	23,4	2,7	7,7	30,7	3,9
8	0,54	2,2	4,07	1,2	7	5,8	0,51	3,5	6,8	2,1	8,3	3,9	0,72	5,8	8	1,9	5	2,63	1	3,8	3,8
9	0,8	2,6	3,2	0,96	2,3	2,3	0,82	7,9	9,6	2,2	7,6	3,4	0,82	20,3	24,7	3	6,5	2,1	0,91	3,1	3,4
10	0,56	4	7,1	2,1	8,9	4,2	2	7,1	3,5	7,7	14,2	1,8	0,83	3,4	4	3,9	20,4	5,2	1,4	4,4	3,1
11	3,1	2,5	0,8	0,33	4,6	13,9	4,1	4	0,97	11,2	11	0,98	2,1	5,2	2,5	2,2	16	7,3	1,5	12	8
12	0,38	1,4	3,7	0,9	1,3	1,44	1,3	2,5	1,9	4,8	9	1,9	0,37	1,9	5,1	1,4	1,8	1,3	0,62	4	6,4
13	0,6	1,7	2,8	1,4	0,56	0,4	0,4	0,42	1	1,4	1,5	1,07	0,67	1,5	2,2	2,1	8,7	4,14	1,1	5	4,5
14	1,1	14,8	13,4	13,4	2,1	1,75	0,7	44,4	63,4	1,6	50	31,2	0,57	4,6	8	1,5	4,2	2,8	1,6	16,5	10,3
15	0,91	1,3	1,4	1,8	2,7	1,5	0,99	3	3	3,8	8,6	2,2	1	2,8	2,8	4,6	7,4	1,6	1,3	6,5	5
16	0,47	0,74	1,57	0,87	1,5	1,7	1,8	24,5	13,6	12,1	15	1,23	0,44	37,5	85,2	2,9	45,9	15,8	0,88	2,5	2,8
17	0,38	12	31,5	0,96	15,1	15,7	0,86	2,5	2,9	1,7	50	29,4	0,48	5,3	11	1,4	5,8	4,1	0,45	3,7	8,2
18	0,36	0,8	2,2	0,72	0,41	0,56	0,42	2,5	5,9	1,5	6,7	4,4	0,57	2,3	4	1,1	1,2	1	0,5	0,84	1,68
19	1,1	4,1	3,7	2	12,4	6,2	1,3	5,8	4,4	1,8	32,1	17,8	1,2	2,1	1,75	3,2	7,9	2,4	1,3	7,2	5,5
20	0,68	3,4	5	0,28	18,3	65,3	0,91	4	4,3	0,68	14,5	21,3	0,68	6,3	9,2	0,52	8,9	17,1	0,27	1,7	6,2
21	0,08	2,1	26,3	0,13	1,7	13	0,12	2,4	20	0,66	8,8	13,3	0,16	0,56	3,5	0,43	2,3	5,3	0,26	1,7	6,5
22	0,12	0,25	2,08	0,07	0,31	4,4	0,12	0,6	5	0,51	2,5	4,9	0,22	0,71	3,2	0,27	0,75	2,8	0,09	0,49	5,4
23	0,34	1,8	5,2	0,95	6,8	7,1	0,57	2	3,5	0,95	5,1	5,3	0,32	2	6,4	1,1	2,3	2	0,52	2,3	4,4
24	0,03	4,3	143,3	0,02	8,3	415	0,02	4,2	210	0,32	15,1	47,1	0,1	2,3	23	0,06	6,9	115	0,05	8,2	164

Id= identificação Números em vermelho= IgG ≥ 1,3µg/ml ; Azul = pós/pré ≥ 4

TABELA 16 – Variação das concentrações (mínima e máxima) de IgG ($\mu\text{g/ml}$) aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae*, pré e pós- imunização em pacientes com IRC em tratamento conservador (grupo 1) e diálise (grupo2)

GRUPO	4		6		9	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós
1	0,03 - 2,2	0,62 - 7,9	0,07 - 7,3	0,73 - 21,6	0,04 - 10,9	0,47 - 24,6
2	0,03 - 3,1	0,25 - 14,8	0,02 - 13,4	0,31 - 50	0,02 - 4,1	0,42 - 44,4

GRUPO	14		18		19	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós
1	0,21 - 10,2	2,1 - 28,2	0,04 - 2,4	0,88 - 47,1	0,17 - 9,9	1,1 - 36,9
2	0,32 - 12,1	1,5 - 50	0,10 - 6,2	0,56 - 37,5	0,06 - 10,1	0,75 - 45,9

GRUPO	23	
	pré	pós
1	0,06 - 4,1	0,61 - 12,8
2	0,05 - 7,7	0,49 - 30,7

TABELA 17 – Concentração mediana (µg/ml) de IgG pré e pós- vacinação aos sorotipos 4,6,9,14,18,19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* nos grupos 1 e 2

GRUPO	4		6		9	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós
1	0,56	2,0	0,88	3,55	0,51	4,1
2	0,58	2,2	0,96	5,75	0,84	3,45

GRUPO	14		18		19	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós
1	1,7	8,6	0,34	2,7	1,25	4,75
2	1,95	10,6	0,67	3,10	31,7	6,5

GRUPO	23	
	pré	pós
1	0,74	3,2
2	0,9	4,2

TABELA 18 – Variação do Dela (pós/ pré) de IgG mínimo e máximo aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* nos grupos 1 e 2

GRUPO	4	6	9	14	18
1	0,77 - 36,3	0,48 - 30,6	0,71 - 58,4	1,09 - 62,6	1,1 - 166
2	0,8 - 143,3	0,4 - 415	0,97 - 210	0,98 - 47,1	1,3 - 85,2

GRUPO	19	23
1	0,36 - 28,6	0,43 - 48,5
2	1,0 - 115	1,1 - 164

TABELA 19 – Concentração mediana encontrada do valor delta (pós /pré) de IgG aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* nos grupos 1 e 2 após a vacinação

GRUPO	4	6	9	14	18
1	3,9	3,6	3,9	4,75	6,35
2	3,7	4,3	4,4	4,1	4,4

GRUPO	19	23
1	3,2	3,4
2	2,7	4,7

TABELA 20 – Crianças com IRC em tratamento conservador (Grupo 1) segundo a presença (1) ou ausência (0) de produção de IgG adequada aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* pelos critérios A (pós $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$), B (pós/pré ≥ 4) e C (pós $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$ e pós/pré ≥ 4)

Id CRF	Critério A							Critério B							Critério C						
	4	6	9	14	18	19	23	4	6	9	14	18	19	23	4	6	9	14	18	19	23
1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
3	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
4	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0
5	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
7	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0
8	0	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1
10	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
11	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0
15	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
16	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1
20	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0
22	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total																					
+	17	20	19	24	20	21	20	13	12	13	14	17	11	11	11	12	11	14	15	10	11
%+	71	83	79	100	83	87	83	54	50	54	58	71	46	46	46	50	46	58	62	41	46

Id= identificação

TABELA 21 – Crianças com IRC em tratamento dialítico (Grupo 2) segundo a presença(1) ou ausência (0) de produção de IgG adequada aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* pelos critérios A (pós $\geq 1,3$ $\mu\text{g/ml}$), B (pós / pré ≥ 4) e C (pós $\geq 1,3$ $\mu\text{g/ml}$ e pós/pré ≥ 4)

ID	Critério A							Critério B							Critério C						
	4	6	9	14	18	19	23	4	6	9	14	18	19	23	4	6	9	14	18	19	23
1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0
2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
3	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1
5	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0
11	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1
13	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
16	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	0
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
18	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0
19	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1
22	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
23	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1
24	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTAL +	20	20	22	24	22	22	22	11	13	15	13	15	11	17	11	12	14	13	15	10	16
% +	83	83	91	100	91	91	91	46	54	62	54	62	46	71	46	50	58	54	62	41	67

Id= identificação

TABELA 22 – Percentagem (%) de crianças vacinadas com produção adequada de anticorpos IgG aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* de acordo com critérios A, B, C nos 2 grupos

Sorotipo	GRUPO 1				GRUPO 2		
	Critério				Critério		
	A	B	C		A	B	C
4	65	54	46		80	46	46
6	78,5	50	50		80	54	50
9	68,7	54	46		88,2	62	58
14	100	58	58		100	54	54
18	75,4	71	62		89,4	62	62
19	75	46	41		77,7	46	41
23	82,3	46	46		86,6	71	67

Números em vermelho $\geq 50\%$ pelo critério A; Azul $\geq 50\%$ pelo critério B; verde $\geq 50\%$ pelo critério C

TABELA 23 – Número de pacientes imunizados com produção adequada de anticorpos (IgG) a diferentes quantidades de sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* de acordo com o critério C nos grupos 1 e 2

Grupo	Número de sorotipos aos quais houve produção adequada de anticorpos							
	0	1	2	3	4	5	6	7
1	3	3	3	3	3	2	5	2
2	1	2	4	4	4	3	4	2

Grupo	Número de sorotipos aos quais houve produção adequada de anticorpos			
	0	(1 a 3)	(4 a 7)	(5 a 7)
1	3	9	12	9
2	1	10	13	9

FIGURA 13 – Percentagem (%) de crianças portadoras de IRC de acordo com diferentes concentrações de IgG pré-vacinais aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* no Grupo 1

FIGURA 14 – Percentagem (%) de crianças com IRC de acordo com as diferentes concentrações de IgG pré-vacinais aos sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* no grupo 2

FIGURA 15 – Gráfico das concentrações de anticorpos IgG (µg/ml) mínima, máxima e mediana pré e pós- vacinação, para os sorotipos 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23 do *Streptococcus pneumoniae* nos grupos 1 e 2

FIGURA 16 – Percentagem de crianças com IRC com produção adequada ao *Streptococcus pneumoniae*, segundo a quantidade de sorotipos, nos grupos 1 e 2

4. Discussão

Os primeiros estudos bem sucedidos para o desenvolvimento de uma vacina polissacarídica contra pneumococo foram conduzidos em 1945 por MacLeod e col. Na época, o advento da penicilina ofuscou o interesse inicial no desenvolvimento deste produto, cujo projeto foi retomado em 1977 com a introdução de uma vacina contendo polissacarídeos de 14 sorotipos, posteriormente substituída pela vacina atual com 23 sorotipos de pneumococo (VPP 23).

A vacina contra pneumococo polissacarídica 23 – valente, contém 85 – 90% dos sorotipos responsáveis por doença invasiva nos EUA e pouco mais de 80% no Brasil. Estes sorotipos podem apresentar reação cruzada com outros sorotipos ausentes na vacina, fornecendo uma cobertura contra mais de 90% das infecções invasivas por pneumococo que ocorrem em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

A maioria das crianças saudáveis e adultos jovens mostra um aumento de duas vezes no título de anticorpos após a vacinação com a VPP 23 (Spika et al, 1982; Cosio et al, 1981)

A VPP23 não está recomendada em programas de imunização em massa da população geral e não é indicada para crianças com menos de 2 anos, devido à sua baixa imunogenicidade e à rápida redução do título de anticorpos que se observa após a vacinação (Douglas et al, 1983). Por outro lado, a imunização com VPP23 é indicada para indivíduos com mais de 2 anos de idade, pertencentes aos grupos de risco para infecções graves por pneumococos, incluindo-se neste grupo, os pacientes com doenças crônicas e idosos com mais de 60 anos de idade. A VPP23 deve ser administrada em dose única, com um único reforço após a primeira dose.

Em indivíduos saudáveis, os títulos de anticorpos começam a declinar cinco anos após a vacinação (Kline e Shearer et al, 1996), atingindo os níveis pré - vacinação após 10 anos. A diminuição dos títulos de anticorpos parece ocorrer mais rapidamente em pacientes com doença renal crônica (especialmente nos pacientes submetidos à hemodiálise), sendo observada queda dos níveis de anticorpos um a dois anos após a vacinação. (Nikoskelainen et al, 1985; Fuchshuber et al, 1996; Kazancioglu et al, 2000).

A conjugação dos antígenos polissacarídeos a uma proteína carreadora muda a natureza da resposta imune contra os polissacarídeos capsulares do pneumococo, para uma resposta dependente de células T, promovendo uma boa produção de anticorpos em lactentes jovens, e sólida memória imunológica.

A vacina VCP7V, administrada a partir dos dois meses de idade, em crianças normais, induz a um aumento substancial na concentração de anticorpos contra os sete sorotipos vacinais. Após três doses, 92% a 100% das crianças apresentam títulos de anticorpos iguais ou superiores a 0,15 microgramas/ ml. No estudo de eficácia que levou ao licenciamento da VCP7V, efetuado pelo grupo Kaiser Permanente (GKP) na Califórnia, foi verificada uma eficácia de 97,4% desta vacina em crianças normais (Black et al., 1998).

O Comitê Assessor em Práticas de Imunização (ACIP) e a Academia Americana de Pediatria recomendam a vacinação rotineira, com a VCP7V, de todas as crianças com menos de 2 anos de idade. A vacina foi incluída no calendário básico de vacinação nos EUA, desde o ano de 2000, e é administrada segundo um esquema que inclui 3 doses iniciais aos 2, 4, 6 meses, e uma dose de reforço aos 12 – 15 meses.

A vacinação contra o pneumococo é recomendada para crianças com doença renal, pelo risco aumentado para as doenças invasivas, mas os estudos, hoje disponíveis, foram realizados em uma amostra pequena de pacientes, utilizando somente a vacina contra o pneumococo polissacarídica 23 - valente. Aparentemente, a maioria dos pacientes tem resposta sorológica a pelo menos alguns dos sorotipos contidos na vacina, porém os títulos de anticorpos após vacinação tendem a ser menores do que os observados em indivíduos saudáveis (Nikoskelainen et al., 1985; Fuchshuber et al., 1996).

Há muitas dúvidas sobre o esquema ideal de vacinação antipneumocócica em crianças com insuficiência renal crônica. Não há dados suficientes para avaliar se a VCP7V oferece vantagens em relação a VPP23, ou se a administração sequencial das duas vacinas é vantajosa em crianças maiores de cinco anos e adultos, não sendo neste momento recomendada, a substituição da VPP23 pela VCP7V, para a vacinação de crianças maiores de cinco anos e adultos. As crianças maiores de dois anos devem receber uma dose da VPP23, com intervalo de 8 semanas a partir da última dose de VCP7V. Um único reforço da VPP23 deve ser feito cinco anos após a primeira dose (AAP, 2000)

Não há até o momento nenhum estudo que tenha avaliado a eficácia da VCP7V em crianças com IRC em tratamento conservador e diálise. A importância das infecções pneumocócicas como causa de morbi – mortalidade em crianças com IRC, associada à excelente imunogenicidade da VCP7V verificada em crianças saudáveis, justificam a avaliação da eficácia da utilização desta vacina nos pacientes pediátricos com IRC

Com este objetivo, investigamos neste estudo, a concentração de anticorpos da classe IgG aos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F do *Streptococcus pneumoniae*, antes e depois da administração de vacina polissacarídica antipneumocócica conjugada 7 – valente, em crianças portadoras de IRC, com depuração de creatinina $\leq 70 \text{ ml /min/1,73m}^2$ e comparamos a resposta vacinal nos dois grupos estudados, em tratamento conservador e diálise.

Foram excluídas crianças menores de 1 ano de idade, por apresentarem um calendário vacinal diferenciado, com 4 doses, além do que, em crianças menores de 6 meses, pode haver influência dos títulos de anticorpos maternos (Gray et al., 1991; Anderson et al., 1992; Carvalho et al., 1999). Existem evidências de uma resposta imunológica fetal específica induzida apenas pela transferência de Igs pela placenta, sem exposição antigênica prévia (Hahn – Zoric et al., 1993). Assim sendo, a presença de Acs maternos poderia modular a produção de Acs contra o pneumococo na criança, no primeiro semestre de vida.

A discussão dos dados obtidos neste trabalho será realizada conforme a seqüência de exposição dos mesmos no capítulo dos resultados.

A avaliação dos anticorpos pré-vacinais para cada sorotipo, mostra a concentração de anticorpos de IgG $\geq 1,3 \text{ ug/ml}$ para os sorotipos 14 e 19 em percentual de indivíduos $\geq 50\%$ nos dois grupos estudados (conservador e dialítico), indicando que o contato com esses sorotipos foi o suficiente para induzir a síntese de anticorpos, constatando-se uma boa resposta sorológica. Os estudos realizados no Brasil indicam o sorotipo 14 como mais prevalente na faixa etária pediátrica, especialmente em crianças menores de 2 anos de idade (Brandileone et al, 1997), este dado, associado a descrições de outros estudos que mostram a boa imunogenicidade

dos sorotipos 14 e 19 em crianças, justificam o achado de > 50% das crianças desta casuística apresentarem $\text{IgG} \geq 1,3 \text{ ug/ml}$ pré vacinação para estes sorotipos. (Rennels et al, 1998). Por outro lado, para os sorotipos 4, 9V e 18C, a maioria dos pacientes apresentaram IgG pré -vacinação $< 0,6 \text{ ug/ml}$, o que pode ser atribuído à baixa prevalência destes sorotipos na população brasileira. Os sorotipos 4 e 9V são responsáveis por apenas 5,1% dos pneumococos isolados (Brandileone et al, 2003). e o 18C , apresentando 4,8% de prevalência em nosso meio (Reis et al., 2002).

A interpretação da concentração de anticorpos para cada sorotipo depois da vacinação, é mais difícil, pois não se tem até o momento um consenso sobre a definição de resposta adequada de anticorpos à vacinação antipneumocócica, uma vez que não se sabe qual é a concentração protetora de Acs para cada um dos sorotipos de pneumococo, soma-se a esta dificuldade, a falta de dados brasileiros sobre a resposta vacinal à VCP 7V na população normal.

A multiplicidade de sorotipos e as diferenças nos métodos usados para analisar os anticorpos específicos contra pneumococo, são os fatores principais de dificuldade de análise dos estudos realizados, entre os quais, os critérios de interpretação desses anticorpos também variam. (Braconier et al., 1984; Freijd et al., 1984; Chudwin et al., 1987; Ambrosino et al., 1988; Sanders et al, 1993; Raby et al., 1996., Zora et al., 1993; Epstein e Gruskay, 1995; French et al., 1995; Saunders et al., 1995; Sorensen et al., 1996). Alguns estudos publicados, com o uso de ELISA, não realizaram a absorção prévia de anticorpos ao Polissacarídeo – C (Ps-C) nos soros analisados, o que hoje se reconhece como fundamental, pois a ausência dessa etapa pode levar a erro por superestimação de Acs aos polissacarídeos capsulares de pneumococos, uma vez que as vacinas e os reagentes usados nos ensaios contêm Ps-C em quantidades

variáveis (Sorensen e Henrichsen, 1984; Siber et al., 1989). É importante ressaltar que, embora o Ps – C seja o maior componente da parede celular do pneumococo e esteja envolvido na resposta inflamatória (Cundel et al., 1995), o mesmo não confere imunidade para a doença pneumocócica (Viöarsson et al., 1994; Fedson et al., 1999). Além disso, a estimulação da produção de Acs ao Ps – C não necessariamente é feita pelo pneumococo, uma vez que epítomos similares também são encontrados em outras bactérias, fungos e parasitas (Gillespie, 1989).

A concentração de anticorpos considerada como protetora, provavelmente é diferente para cada sorotipo, uma vez que os mesmos possuem capacidade invasiva e imunogênica diferenciada. Talvez as concentrações de Acs necessárias para inibir a colonização do trato respiratório superior e inferior, e do ouvido médio, sejam diferentes daquelas necessárias para evitar bacteremia, meningite ou septicemia.

Atualmente, a definição do que constitui uma resposta adequada de anticorpos de pneumococo é duvidosa. Para este estudo utilizamos uma adaptação ao critério adotado por Sorensen et al (1996), em relação à vacina VPP 23, que considera como produção adequada de anticorpos, a concentração de IgG pós vacinação $\geq 1,3\mu\text{g/ml}$ e / ou o incremento pré / pós ≥ 4 vezes independentemente do sorotipo considerado.

A justificativa para a utilização do valor de corte $1,3\mu\text{g/ml}$, é que em adultos, a concentração de anticorpos específicos $\geq 250 - 300 \text{ ngN/ml}$ está relacionada a raridade de infecção pneumocócica sistêmica (Landesman e Schiffman, 1981) e, em crianças valores $\geq 200\text{ngN /ml}$, estão associados com a diminuição da colonização nasofaríngea (Lawrence et al, 1983). Realizando a conversão de ngN/ml para $\mu\text{g/ml}$ verifica – se que o valor equivalente a 200 ngN/ml é aproximadamente $1,3 \mu\text{g/ml}$, já que 1ngN/ml corresponde a $0,00625 \mu\text{g/ml}$.

Quanto ao valor delta (pós / pré), não nos parece confiável quando utilizado isoladamente para interpretar o que seja uma resposta adequada de anticorpos ao pneumococo, uma vez que os limites de detecção do método são extremamente baixos. Um aumento de duas vezes, por exemplo, a partir de 0,04 µg/ml, levaria a uma concentração de 0,08µg/ml, o que continua sendo um valor muito baixo. Por este motivo, Sorensen considera o delta como um aumento de pelo menos quatro vezes no valor pós - vacinal em relação ao pré-vacinal (Sorensen et al, 1998), porém, mesmo com este critério, a utilização do delta como parâmetro isolado, provavelmente superestima o número de pacientes com título protetores, se não for considerado o valor da concentração final de IgG pós - vacinação.

No presente estudo não foi possível verificar diferença de resposta à vacinação antipneumocócica em pacientes com IRC em tratamento conservador e diálise, pois ambos apresentaram resposta similar na análise.

Os sorotipos foram estudados conforme a resposta segundo os três critérios adotados e quanto à concentração dos títulos de anticorpos (Valores mínimo, máximo e mediana, e o valor delta do incremento de IgG pós em relação ao valor pré- vacinal).

Comparando – se os anticorpos pré e pós-vacinais para cada sorotipo de pneumococo, em cada um dos grupos estudados de acordo com cada critério adotado, constatamos que segundo o critério A, o estímulo vacinal levou a um aumento significativo na concentração de anticorpos específicos, com 65% a 100% de resposta positiva.

Por outro lado, não se pode descartar que nos pacientes que não atingiram a concentração de 1,3µg/ml após a vacinação, o estímulo não tenha sido suficiente para

conferir proteção para doenças mais graves. Esta avaliação seria possível somente através de estudo longitudinal para verificar se a imunização poderia ter funcionado como estímulo gerador de clones de linfócito B de memória, os quais poderiam garantir, frente a uma nova exposição a esses antígenos, a capacidade de produção de anticorpos de forma rápida, evitando uma infecção.

Analisando os resultados segundo o critério B (com $\Delta \geq 4$) apenas os sorotipos 19 e 23 no grupo 1 e 4 e 19 no grupo 2 não obtiveram resposta em $\geq 50\%$ dos pacientes com $\Delta \geq 4$.

O critério C, considerado neste trabalho como o melhor parâmetro para a avaliação da resposta vacinal, demonstrou resposta positiva em $\geq 50\%$ dos pacientes para os sorotipos 6, 14 e 18, nos 2 grupos, e uma resposta positiva em $\geq 50\%$ dos pacientes aos sorotipos 9 e 23 no grupo 2.

Analisando os sorotipos estudados de forma coletiva, consideramos como resposta satisfatória à vacinação a produção de anticorpos ($\text{IgG pós vacinal} \geq 1,3\mu\text{g/ml}$ e incremento pós/ pré ≥ 4) a 5 ou mais dos 7 sorotipos testados, ou seja aproximadamente 70 %. Verificamos que não houve diferença na percentagem de indivíduos com resposta adequada de anticorpos à vacinação entre os grupos, 9 dos 24 pacientes nos 2 grupos apresentaram resposta satisfatória, de acordo com o critério C, para 70% dos sorotipos, o que equivale a uma proteção conferida pela vacina de 37,5% .

Este estudo foi realizado com o intuito de avaliar a resposta à VCP7V em crianças com IRC, sendo que a constatação de que segundo o critério C, na análise coletiva dos sorotipos apenas 37,5% dos pacientes apresentaram uma resposta considerada, como protetora, é previsível, e está de acordo com o esperado em pacientes cuja doença de base pode estar influenciando a interação célula T – B. No entanto, este trabalho é

apenas o início de um processo dinâmico de investigação sistemática nesta linha de pesquisa, na procura de respostas às questões ainda não solucionadas.

A análise das concentrações dos títulos de anticorpos demonstra o grau de dispersão entre os sorotipos estudados. Os valores individuais extremos (mínimo e máximo) das concentrações de IgG específicas pós- vacinação mostram o sorotipo 4 com valores mais baixos (IgG 0,25) para o grupo 2, e o sorotipo 9V com valores mais baixos (IgG 0,47) para o grupo 1, o que está de acordo com alguns estudos (Eskola et al, 2001; Rennels et al, 1998; Shinefield et al, 1999). Os valores máximos foram verificados nos sorotipos 18 (IgG 47,1) para o grupo 1 e nos sorotipos 14 e 6 (IgG > 50) para o grupo 2, estes valores extremamente altos talvez não apresentem significado clínico, pois provavelmente não sejam necessários para garantir proteção. O sorotipo 14 e o 19, apresentaram maior mediana nos 2 grupos estudados. Estes dados estão de acordo com a maioria dos trabalhos, que apontam o sorotipo 14 como sendo o mais imunogênico em crianças normais (Ahman et al., 1996; Daum et al, 1997).

O valor delta, obtido pelo incremento Pós/ Pré - vacinação mostra o sorotipo 19 (G1) e 6 (G2) com valores mínimos e os sorotipos 18 (G1) e 9 (G2) com valores máximos. Rennels et al, 1998 demonstraram menor valor de delta no sorotipo 14 e 19, e maior valor de delta para os sorotipos 18 ,23 e 6B. Os sorotipos 14 e 19 apresentaram níveis do incremento menores porque já apresentavam uma concentração pré -vacinal mais alta, adquirida certamente pelo contato natural, visto serem 2 sorotipos prevalentes em nosso meio.

Este estudo analisa a resposta à vacina conjugada 7 – valente através da quantificação de Acs, no entanto sabe – se que este é apenas o resultado final do

processo imunológico, pois, para a proteção de infecção pneumocócica, além da presença quantitativa de Acs específicos, é importante considerar o aspecto funcional dos mesmos, investigando a avidéz destes anticorpos pelos antígenos (Musher et al., 1986) e a sua interação com os receptores Fc para IgG, o Fcγ RIIa (CD32) dos monócitos e macrófagos (Sanders et al., 1994; Keusch, 1996). A avaliação destes fatores é realizada indiretamente pelo ensaio de opsonofagocitose (Hetherington e Lepow, 1992), principal perspectiva futura para a investigação de Acs.

Neste sentido é necessária a verificação da longevidade da resposta adquirida, com a avaliação sorológica pós - vacinal periódica. Este tema é motivo de outro trabalho em fase final de execução na disciplina de Nefrologia Pediátrica do Instituto da Criança (FMUSP). com a avaliação de títulos de anticorpos vacinais após 1 ano da vacinação com VCP7V

O nosso estudo só foi possível, pois aproveitou um momento em nosso país em que a vacina 7 – valente estava sendo introduzida e foi utilizada em uma população não exposta previamente à vacina polissacáride 23 – valente, por falta da mesma em nosso centro de imunização. Como na atualidade, sugere – se que o paciente com doença renal crônica seja vacinado inicialmente com a vacina conjugada 7 – valente e depois com a vacina polissacáride 23 – valente, e estas vacinas estão felizmente disponíveis em nosso meio no momento, o presente estudo não pode ser reproduzido e não poderemos saber qual o valor isolado da 7 – valente na mudança da prevalência da doença pneumocócica no renal crônico, o que estimula o estudo da influência destas vacinas seqüenciais na mudança de prevalência de infecção pneumocócica na criança com IRC e a determinação, baseada em evidências clínicas, de quais seriam os títulos protetores para cada sorotipo de pneumococo nesta população

6. Conclusões

1. Em crianças com IRC em tratamento conservador e em diálise, a concentração de anticorpos IgG aos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23 F, antes e depois da imunização foi particular para cada sorotipo, no entanto, a mediana das concentrações pós- vacinação foi similar na análise comparativa entre os 2 grupos.
2. A vacina conjugada 7 – valente induziu a produção de IgG a todos os sorotipos estudados em todos os pacientes, nos 2 grupos.
3. Na interpretação da determinação de anticorpos (IgG) ao pneumococo, optamos por considerar os sorotipos analisados de forma individual e coletiva, considerando o delta (pos/Pré) e a concentração final de IgG pós -vacinação (critério C).
4. Analisando os sorotipos estudados de forma coletiva, verificamos que não houve diferença na percentagem de indivíduos com resposta adequada de anticorpos à vacinação entre os grupos, 9 dos 24 pacientes nos 2 grupos apresentaram resposta satisfatória ,de acordo com o critério C, para 70% dos sorotipos, o que equivale a uma proteção conferida pela vacina de 37,5%

7. Anexos

A decorative graphic consisting of two L-shaped lines. The first L-shape is formed by a horizontal line segment and a vertical line segment meeting at a right angle. The second L-shape is similar but larger, also meeting at a right angle. The text '7. Anexos' is positioned in the space between these two L-shapes.

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO

AVALIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES DE ANTICORPOS AOS SOROTIPOS 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F E 23F DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ANTES E DEPOIS DA APLICAÇÃO DA VACINA CONJUGADA 7 – VALENTE, EM CRIANÇAS COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR E DIÁLISE

O seu filho está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre vacina. Leia atentamente as informações a seguir, antes de assinar este consentimento permitindo a participação de seu filho no estudo.

1. Este estudo tem por objetivo avaliar a resposta de anticorpos após a aplicação da vacina chamada PREVENAR, produzida pelo laboratório WYETH, indicada para a prevenção de doenças como pneumonia, meningite e otite média causadas por uma bactéria chamada pneumococo. Esta vacina protege contra sete tipos desta bactéria.
2. O seu filho participará desse estudo juntamente com outras 48 crianças, que como ele são portadores de Insuficiência renal crônica, e apresentam um risco maior de adquirir formas graves de doenças causadas pelo pneumococo, e ainda não foram vacinadas.
3. Seu filho receberá 2 doses da vacina com intervalo mínimo de 2 meses. Será coletado uma amostra de sangue antes da 1ª dose e 1 mês após a 2ª dose para avaliar a resposta de anticorpos obtida.
4. Além dessas avaliações, o seu filho também será observado para quaisquer efeitos desagradáveis da vacina. Você será orientado a relatar ao médico todo evento apresentado pelo seu filho após o uso da vacina. As doses da vacina serão administradas em ambiente hospitalar, por profissional capacitado.
5. Durante todo o tempo que seu filho estiver participando do estudo, espera-se de você algumas responsabilidades: seguir cuidadosamente as instruções do seu médico, comparecer no dia marcado para receber as vacinas realizar a coleta de sangue, relatar ao médico todas as reações que o seu filho apresentar durante ou após a vacinação.
6. A vacina é bem tolerada e pouco reatogênica. No entanto, o seu filho poderá apresentar algumas reações: dor, vermelhidão e inchaço no local de aplicação da vacina, febre, sonolência, sono agitado, diminuição do apetite, náuseas, vômitos, irritação, manchas avermelhadas pelo corpo e raramente reações como convulsão. Caso seu filho presente alguma reação, ele receberá toda a

assistência apropriada, no Instituto da criança do Hospital das clínicas, sem qualquer gasto.

7. O benefício para você e seu filho por fazer parte deste estudo será de receber uma vacina que ainda não está disponível na rede pública, e ter a informação através do exame de sangue que será coletado, se o seu filho ficou protegido contra os tipos de pneumococo presentes na vacina.
8. Não haverá nenhum custo para você relacionado à visita ao ambulatório, ou aos exames laboratoriais em conexão com o estudo. Você e seu filho não receberão nenhum pagamento por estar neste estudo.
9. Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessária antes de concordar que seu filho participe do estudo, ou a qualquer momento, e receberá do médico os esclarecimentos adequados. A participação neste estudo é completamente voluntária. A qualquer momento você pode optar que seu filho não faça parte deste estudo, O seu filho será tratado da mesma forma, independentemente da sua decisão.
10. O seu médico também pode encerrar a participação do seu filho no estudo, caso não compareça nas datas agendadas para receber a vacina ou coleta de sangue.
11. A sua identidade, bem como a de seu filho, será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo podem ser publicados, mas suas identidades não serão reveladas sem o seu consentimento por escrito. Os registros médicos, porém poderão ser consultados pelos monitores do estudo, pelo comitê de ética e pelas autoridades de saúde.

Para fazer perguntas sobre o estudo ou para esclarecimentos sobre a pesquisa, contatar:

Dra. Simone Vieira

Fone

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu li este formulário (ou alguém o explicou para mim), todas as minhas perguntas foram respondidas e concordo em tomar parte neste estudo. Estou ciente de que eu (meu filho) posso (pode) sair a qualquer momento, sem perder o direito de manter cuidados médicos.

-----	-----	-----
Nome do participante	Assinatura do participante	Data
-----	-----	-----
Nome do responsável legal	Assinatura do responsável	Data
-----	-----	-----
Nome do Investigador	Assinatura do Investigador	Data

ANEXO B

Relatório de efeitos adversos

Nome do Paciente:	N. do Prontuário
Nome do Responsável:	

Sintomas	Data da 1a dose ____/____/____													
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10	Dia 11	Dia 12	Dia 13	Dia 14
Vermilhidão														
Dor Local														
Inchaço Local														
Enjôo														
Vômito														
Sonolência														
Irritabilidade														
Choro														
Alergia														
Falta de Apetite														
Febre														

Ausente=0 Leve= 1 Moderado = 2 Severo = 3

Sintomas	Data da 2a dose ____/____/____													
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10	Dia 11	Dia 12	Dia 13	Dia 14
Vermilhidão														
Dor Local														
Inchaço Local														
Enjôo														
Vômito														
Sonolência														
Irritabilidade														
Choro														
Alergia														
Falta de Apetite														
Febre														

Ausente=0 Leve= 1 Moderado = 2 Severo = 3

Anexo C – Identificação numérica dos participantes do estudo de avaliação da resposta de anticorpos à vacinação antipneumocócica, associada às iniciais do nome, sexo e idade

GRUPO 1 - TRATAMENTO CONSERVADOR			
N	Nome	sexo	Idade
	(Iniciais)		
1	FFS	M	1a1m
2	FSO	F	6a6m
3	DSN	M	5a10m
4	ABS	M	7a 3m
5	LAG	F	4a3m
6	FGB	F	7a8m
7	SBA	F	7a1m
8	ECR	F	2a
9	JEM	M	1a6m
10	MVT	M	4a5m
11	MAS	M	8a2m
12	ELS	F	6a10m
13	KCA	M	1a6m
14	HSB	M	2a4m
15	FJA	M	7a4m
16	MAS	F	4a1m
17	RTJ	M	8a3m
18	MVN	F	2a3m
19	MPS	M	3a11m
20	RPG	M	7a4m
21	ABG	F	8a3m
22	CPN	M	2a7m
23	MVC	F	5a6m
24	LTA	M	5a5m

GRUPO 2 - TRATAMENTO DIALÍTICO			
N	Nome	sexo	Idade
	(Iniciais)		
1	PABP	F	9a11m
2	WBB	M	5a10m
3	LFP	M	6a2m
4	GCS	M	4a2m
5	BSR	F	2a6m
6	JFS	F	8a2m
7	VCA	M	2a1m
8	HPF	M	3a7m
9	GLN	M	2a11m
10	TSN	F	8a3m
11	RMS	M	7a4m
12	MPSF	M	2a9m
13	ASL	F	1a
14	IGC	F	4a8m
15	HFM	M	5a3m
16	ASA	F	9a2m
17	JCCS	F	9a9m
18	VS	M	4a4m
19	ICJ	M	9a8m
20	JAP	M	4a1m
21	SÃO	M	1a
22	JKS	F	4a8m
23	VNV	M	2a7m
24	LOIL	F	2a2m

8. Referências

Ada G. Vaccines and vaccination. *N Engl J Med*. 2001;345:1042–53.

Ahman H, Kaythy H, Tamminen P. Pentavalent pneumococcal oligosaccharide conjugate vaccine PncCRM is well – tolerated and able to induce antibody response in infants. *Pediatr infect Dis J*. 1996;2:134.

Ambrosino DM, Umetsu DT, Siber GR, Howie G, Goularte TA, Michaels R, Martin NP, Schur PH, Noyes J, Schiffman G, Geha RS. Selective defect in the antibody response to *Haemophilus influenzae* type b in children with recurrent infections and normal serum IgG subclass levels. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81:1175–9.

American Academy of Pediatrics. Committee on infections Diseases. Policy statement: recommendations for the preventions of pneumococcal infections, including use of pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000;106:362–6.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommended Childhood immunization schedule – United States, January–December 1997. *Pediatrics*. 1997;99:136–8.

American Academy of Pediatrics: Pneumococcal infections. In: Peter G (ed): 1997 *Red Book: Report of the committee on infectious Diseases*, 24th ed. Grove village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997. p.410–9.

Anderson EI, Kennedy DJ, Geldmacher KM, Donnelly J, Mendelman PM. Immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine in infants. *J Pediatr*. 1998;128(5 Part 1):649–53.

Anderson P, Porcelli S, Pichinero M. Natural maternal and cord serum antibodies to pneumococcal serotypes 6A, 14, 19F and 23F polysaccharides. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:667–79.

Ardíssimo G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris–Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. *ITALKID PROJECT*. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*. 2003;111:E382–7.

Atiyeh BA, Dabbagh SS, Gruskin AB. Evaluation of renal function during childhood. *Pediatr Rev*. 1996;17:175–9.

Austrian R. Epidemiology of pneumococcal capsular types causing pediatric infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:S21–S2.

Austrian R. The pneumococcus at the millennium: not down, not out. *J Infect Dis*. 1999;179(Suppl 2):S338–41.

Barnett ED, Pelton SI, Cabral HJ. Immune response to pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine otitis – prone and otitis free children. *Clin Infect Dis*. 1999;29:191–2.

Beaman M, Michael J, MacLennan IC, Adu D. T cell independent and T-cell-dependent antibody responses in patients chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4:216–21.

Berezin EN. *Resistência antimicrobiana em isolados de lactentes e crianças com infecções invasivas pelo Streptococcus pneumoniae* [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 1995.

Berezin EM, Carvalho LH, Lopes CR, Sanajotta AAT, Brandileone MCC, Menegatti S, Safadi MA, Guerra MLCS. Meningite pneumocócica na infância: Características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78:19–23.

Birmingham DJ, Shen XP, Hartman JA, Dillon JJ, Hebet LA. Effects of chronic human recombinant erythropoietin therapy on antibody responses to immunization in chronic hemodialysis patients. *Kidney int.* 1996;50:543–9.

Black SB, Shinefield HR, Fireman B. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugates vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187–95.

Black SB, Shinefield HR, Ling S. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:810–5.

Black S, Shinefield HR, Ray P. *Efficacy of Heptavalent Conjugate Penumococcal Vaccine (Lederle Laboratories) in 37.000 infants and children. Results of the Northern California Kaiser Permanent Efficacy Trial.* 38th ed. San Diego, California: ICAAC; 1998 p.24–10.

Blain M, Bryda k, Leszczynska B. The efficacy of influenza vaccine in children with renal failure. *Perit Dial Int.* 1997;17:S82.

Bouchaud O. Vaccinations chez les patients immunodéprimés. *Ann Med Intern.* 1997;148:272–9.

Bourgalt AM, Van Scoy RE, Wilkowske CJ, Zincke E, Sterioff S. Severe infections due to *Streptococcus pneumoniae* in asplenic renal transplant patients. *Mayo Clin Proc.* 1979;54:123-6.

Bouts AH, Out TA, Schroder CH, Monnens LA, Nauta J, Krediet RT, Davin JC. Characteristics of peripheral and peritoneal white bloods cells in children whith chronic failure dialyzed or not. *Perit Dial Int.* 2000;20:748-56.

Braconier JH, Nilsson B, Oxelius VA, Karup-Pedersen F. Recurrent pneumococcal infections in a patient with lack of specific IgG and IgM pneumococcal antibodies and deficiency of serum IgA, IgG2 and IgG4. *Scand J infect Dis*. 1984;16:407–10.

Brandileone MCC, de Andrade AL, Di Fabio JL, Guerra ML, Austrian R. Appropriateness of a Pneumococcal Conjugate Vaccine in Brazil: Potencial Impact of Age and Clinical Diagnosis, With Emphasis on meningitis. *J Infect Dis*. 2003;187:1206–12.

Brandileone MCC, Vieira VSD, Casa Grande ST, Zanella RC, Guerra MLLS, Bokermann S, Moraes JC, Baldacci ER, Chamone CB, Oliveira MAS, De Matos DGC, Arruda TMC, Coelho MFC, D’Avilla SM, Santos AR, Di Fabio JL. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *streptococcus pneumoniae* isolated from brazilian children with invasive infections. *Microbiol Drug Resist*. 1997;3:141–6.

Brandileone MCC, Vieira VSD, Casa Grande ST, Zanella RC, Guerra MLLS, Brandão AP, Melles CEA, Di Fábio JL, Austrian R. Characteristics of isolates of *streptococcus pneumoniae* from middle aged and ederly adults in Brazil: capsular sorotypes and antimicrobial sensitivity with invasive infections. *Braz J Infect Dis*. 1998;2:90–6.

Brandileone MCC, Vieira VSD, Zanella RC, Landgraff IM, Melles CEA, Taunay AE, Moraes JC, Austrian R. Distribution of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from invasive infections over a 16 – year period in the greater Sao Paulo area. *Braz J Clin Microbial*. 1995;33:2789–91.

Breiman RF, Keller DW, Phelman MA. Evaluation of effectiveness of the 23 – valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV – Infect patients. *Arch Intern Med*. 2000;60:2633–8.

Brown EJ, Berger M, Joiner KA, Frank MM. Classical complement pathway activation by antipneumococcal antibodies leads to covalent binding of C3b to antibodies molecules. *Infect Immun*. 1983;42:594–8.

Broyer M, Boudailliez B. Varicella vaccine in children with chronic renal insufficiency. *Postgrad Med J*. 1985;61:103–6.

Buttery JP, Moxon ER. Varicella vaccine in renal failure. *Lancet*. 2000;355:1930.

Butler JC, Schuchat A. Epidemiology of pneumococcal infections in the elderly. *Drugs Aging*. 1999;15(Suppl 1):11-9.

Campins MM, Rodrigo AM.J, Callis BL, Pinartb PN, Cruz CMJ, De Gracia RJ, Miravittles FM. Immunogenicity of the 23 – valent pneumococcal vaccine in children with chronic renal disease. *An Esp Pediatr*. 2000;52:220-4.

Carvalho BT, Carneiro-Sampaio MM, Solé D, Naspitz C, Leiva LE, Sorensen RU. Transplacental transmission of serotype – specific pneumococcal antibodies in a brazilian population. *Clin Dian Lab Immunol*. 1999;6:50–4.

Center for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(RR-09):1–38.

Center for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997;46(RR-8):1-24.

Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: updated recommendations of the advisory Committee on immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1999;48(RR06):1-5.

Chatenoud L, Dugas B, Beaurain G, Touam M, Drueke T, Vasquez A, Galanaud P, Bach JF, Delfraissyn JF. Presence of pre-activated T cells in hemodialyzed patients: Their possible role in altered immunity. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1986;83:7457-61.

Chatenoud I, Jungers P, Deschamps-Latscha B. Immunological considerations of the uremic and dialyzed patient. *Kidney Int*. 1994;45:92-6.

Choo S, Seynour L, Morris R. Immunogenicity and reactogenicity of a pneumococcal conjugate vaccine administered combined with a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in United Kingdom infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:854-62.

Chudwin DS, Artrip SG, Korenblit A, Schiffman G, Rao S. Correlation of serum opsonins with in vitro phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun*. 1985;50:213-7.

Chudwin DS, Artrip SG, Schiffman G. Immunoglobulin G class and subclass antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides. *Clin Immunol Immunopathol*. 1987;44:114-21.

Cohen G, Haag-Webber M, Horl MH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int*. 1997;52:S79-S82.

Cosio FG, Giebink GS, Le CT, Schiffman G. Pneumococcal vaccination in patients with chronic renal disease and renal allograft recipients. *Kidney Int*. 1981;20:254-8.

Cundell D, Masure HR, Tuomanen EI. The molecular basis of pneumococcal infection: a hypothesis. *Clin Infect Dis*. 1995;21:S204-12.

Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis*. 2002;185:927-36.

Daum RS, Hogerman D, Rennels MB, et al. Immunization of infants with pentavalent pneumococcal – CRM 197 vaccines: effect of saccharide size on immunogenicity and interactions with simultaneously administered HbOC and DTP vaccines. *J infect Dis.* 1997;176:445–55.

Deppisch R, Schmitt V, Bommer J, Hansch GM, Ritz E, Rauterberg EW. Fluid phase generation of terminal complement complex as a novel index of biocompatibility. *Kidney Int.* 1990;37:696-706.

Di Fabio JL, Homa A, De Quadros C. Pan American Health organization Epidemiological Surveillance Network for *streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist.* 1997;3:131–3.

Di Fabio JL, Quadros C. Considerations for combination vaccine development and use in the developing world. *Clin Infect Dis.* 2001;33(Suppl 2):S340–5.

Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DHJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J infect.* 1983;148:131–7.

Drachman R, Schlessinger M, Shapira H, Drukker A. The immune status of uraemic children/adolescent with chronic renal failure and renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol.* 1989;3:305-8.

Drukker A, Schleisinger M. The immune system in uraemia. *Child Nephrol Urol.* 1990;10:61–4.

Ejzemberg B, Fernandes VO, Rodrigues Neto AJ, Baldacci ER, Grisi SJFE, Bellizia Neto L, Horita SM, Kimura HM. Pesquisa de etiologia bacteriana em 102 crianças internadas com diagnóstico de pneumonia aguda. *Pediatrics (São Paulo).* 1986;8:99–106.

Ensari C, Elkim M, Ilkinciogullari A, Tumer N, Ensari A. Are uraemic children immunologically compromised ? *Nephron*. 2001;86:379-81.

Epstein MM, Gruskay F. Selective deficiency in pneumococcal antibody response in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75:125–39.

Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Eng J Med*. 2001;344:403–9.

Farhat CK. Meningites bacterianas purulentas. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR, SUCCI RCM. *Infectologia pediátrica*. 2^a ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p.89–103.

Fedson DS, Muscher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin S, Orenstein NWA. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.553–607.

Fivusch B, Case B, May MW, Lederman HM. Hipogammaglobulinemia in pediatric patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1989;3:186-8.

Fivusch BA, New AM. Immunization guidelines pediatric disease. *Semin Nephrol*. 1998;18:256–63.

Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in Young, febrile children at risk for occult bacteremia. *J Pediatr*. 1994;124:504–12.

Flynn JT, Frish K, Kershaw DB, Sedman AB, BunchmanTE, Response to early measles-mumps-rubella vaccination in infants with chronic renal failure and/or receiving in infants peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 1999;15:269-72.

Freijd A, Hammarström L, Persson MAA, Smith CIE. Plasma anti-pneumococcal antibody activity of the IgG class and subclasses in otitis prone children. *Clin Exp Immunol*. 1984;56:233–8.

French MAH, Denis KA, Dawkins R, Peter JB. Severity of infections in IgA deficiency: correlation with decreased serum antibodies to pneumococcal polysaccharides and decreased serum igG2 and / or IgG4. *Clin Exp Immunol*. 1995;100:47–53.

Friedman EA, Bayer MM, Hirsch SR, Schiffman G. Intact antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in uremia and diabetes. *JAMA*. 1980;244:2310–1.

Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, Lütticken, R, Michalk, D, Querfeld, U. Pneumococcal vaccine in children and Young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:468–73.

Furth SL, Hogg RJ, Moulton LH, Chan C, Fivush BA. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Varicella vaccination in children with chronic renal failure a report of the southwest Pediatric Nephrology Study group. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:33–8.

Furth SL, Neu AM, Case B. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: A prospective study of antibody response and duration. *JPediatr*. 1996;128:99–101.

Furth SL, Neu AM, Colley AS, Steinhoff M, Fivush B. Immune response to influenza vaccination in children with renal disease. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:566-8.

Gerez L, Madar L, Shkolnik T, Kristal B, Arad G, Reshef A, Steinberger A, Ketzinel M, Sayar D, Shasha S, Kaempfer R. Regulation of interleukin-2 and interferon-gama gene expression in renal failure. *Kidney Int*. 1991;40:266-72.

Ghio L, Pedrazzi C, Assel BM. Immunity to diphteria and tetanus in children with end – stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:1908.

Giebink, GS. Current concepts: the prevention of pneumococcal disease in children. *N Engl J Med*. 2001;345:1177–183.

Gillespie SH. Aspects of pneumococcal infection including bacterial virulence, host response and vaccination. *J Medical Microbial*. 1989;28:237–48.

Girndt M, Heisel O, Köhler H. Influence of dialysis with polyamide versus hemophane hemodialysis on monokines and complement activation during a four month long term study. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:676-82.

Girndt M, Köhler H, Schiedhelm–Weick E, Meyer Zum Buschenfeld KH, Fleischer B. T cell activation defect in hemodialysis patients: evidence for a role of the B7/CD28 pathway. *Kidney Int*. 1993;44:359-65.

Girndt M, Köhler H, Schiedhelm–Weick E, Schlaak JF, Meyer Zum Büschenfelde KH, Fleischer B. Production of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 in vitro correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1995b;47:559-65.

Girndt M, Pietsch M, Köhler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1995a;26:454–60.

Girndt M, Sester U, Kaul H, Köhler H. Production of pro inflammatory and regulatory monokines in hemodialysis patients shown at a single cell level. *J AM Soc Nephrol*. 1998;9:1689-96.

Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H. Molecular aspects of T-and B-cell function in uremia. *Kidney Int*. 2001;78:206-11.

Goldblum SE, Reed WP. Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med.* 1980;93:597–613.

Goldstein SL, Somers MJG, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL. Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:305–8.

Gray BM, Dillon HC. Clinical and epidemiological studies of pneumococcal infection in children. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5:201–7.

Gray BM, Polhill RB, Reynolds DW. Antibodies to *Streptococcus pneumoniae* in sera and secretions of mothers and their infants. *Adv Exp Med Biol.* 1991;310:337–44.

Greenfield EA, Nguyen KA, Kuchroo VK. CD28/ B7 co-stimulation: A review. *Crit Rev Immunol.* 1998;118:389-418.

Hahn-Zoric M, Carlsson B, Jeansson H, Ekre HP, Osterhaus ADME, Robertson D, Hanson LA. Antiidiotypic antibodies to poliovirus antibodies in commercial immunoglobulin preparations, human serum, and milk. *Pediatr Res.* 1993;33:475–80.

Harmon WE. Chronic renal failure overview of chronic renal failure. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE. *Pediatric nephrology*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994. p.1151-4.

Haudorff WP, Bryan J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implication for conjugate vaccine formulation and use. *Clin Infect Dis.* 2000;30:100–21.

Heilbron DC, Holliday MA, Al-Dahwi A, Kogan BA. Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 1991;5:5–11.

Hein N, Ejzenberg B, Lotufo JPB, Baldacci ER, Brandileone MC, Vieira VSD, Okay Y. Sorotipos de pneumococos isolados de crianças com pneumonia: implicação com a imunização específica antipneumocócica. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ S Paulo*. 1995;50:280–3.

Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, Gwaltney JM. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I. Carriage rates and distribution of types. *J Infect Dis*. 1975;132:55–61.

Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2759–62

Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena P, Deschamps–Latscha B. Influence of uremia and haemodialysis on circulating interleukin – 1 and tumor necrosis factor alpha. *Kidney Int*. 1990;37:116–25.

Hetherington SV, Lepow ML. Correlation between antibody affinity and serum bactericidal activity in infants. *J. Infect. Dis.* 1992;165:753-6

Hisano S, Miyazaki C, Hatae K, Kaku Y, Yamane I, Ueda K, Okamua S. Immune status of children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1992;6:179-81.

Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwart GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS. National Kidney Foundation's Kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003;111:1416–21.

Horl WH. Hemodialysis membranes: Interleukins, biocompatibility and middle molecules. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:S62-71.

Inostroza J, Trucco O, Prado V, Vinet AM, Retamal G, Ossa G, Facklam RR, Sorensen RU. Capsular serotype and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in two chilean cities. *Clin Diag Lab Immunol*. 1998;5:176–80.

Janeway JR, Travers P. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 3rd ed. London: *Current Biology*; 1997. p.1-52: Host defense against infection..

Janoff EN, Breiman RF, Daley CLA, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med*. 1992;117:314–24.

Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. *Clin Pharmacokinet*. 1992;22:434-6.

Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long – term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics*. 1997;100:761–6.

Johnston RB. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia. *Rev Infect Dis*. 1991;13(Suppl):S509–17.

Jones SA, Horiuchi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM. The soluble interleukin 6 receptor, mechanisms of production and implications in disease. *FASEB J*. 2001;15:43–58.

Jorgensen JH, Howell A, Maher LA, Facklam RR. Serotypes of respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* compared with capsular types included in the current pneumococcal vaccine. *J Infect Dis*. 1991;163:644–46.

Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, Hoffman JA, Givner LB, Yogev R, Barson WJ. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7 – valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2004;113:443–9.

Kaul H, Girndt M, Sester U, Sester M, Köhler H. Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T cell activation in patients with end stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:611-6.

Kayhty H, Peltola H, Karanka V. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of Hemophilus Influenzae Type b. *J Infect Dis.* 1983;147:1100.

Kazancioglu R, Sever MS, Yuksel-Onel D, Eraksoy H, Yildiz A, Celik AV, Kayacan SM, Badur S. Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant.* 2000;14:61-5.

Kelly CJ. T cell function in chronic renal failure and dialysis. *Blood Purif.* 1994;12:36-41.

Kline M, Shearer WT. Active and passive immunization on the prevention of infectious disease. In: Stiehm EM. *Immunologic disorders in infants & children*. 4th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 1996. p.916-55.

Köhler H, Arnold W, Renschin G, Dormeyer HH, Meyer ZUM, Buschenfelde KH. Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. *Kidney Int.* 1984;25:124-8.

Konradsen HB. Humoral immune response to pneumococcal vaccination – prevention of infections with pneumococcus pneumoniae by immunization. *APMIS Suppl.* 1996;60:1-28.

Koskela M. Serum antibodies to pneumococcal C – polysaccharide in children: response to acute pneumococcal otitis media or to vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6:519-26

Kreft B, Klouche M, Kreft R, Kirchner H, Sack K. Low efficiency of active immunization against diphtheria in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997;52:212-6.

Landesman SH, Schiffmann G. Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high risk populations. *Rev Infect Dis.* 1981;3:S184-96.

Langhoff E, Ladefoged J. In vitro immune functions in patients with minor, moderate and severe impairment. *Clin Nephrol.* 1988;96:655-9.

Laube GF, Berger C, Goetschel P, Leumann E, Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:638-42.

Lawrence EM, Edwards KM, Schiffman G, Thompson JM, Vaughn WK, Wright PF. Pneumococcal vaccine in normal children: primary and secondary vaccination. *Am J Dis Child.* 1983;137:846-50.

Lee G, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children the post – *Haemophilus Influenzae* type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:624-8.

Levine OS, Farley M, Harrison LH. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population – based case – control study in north America. *Pediatrics.* 1999;103:E28.

Lin PL, Michaels MG, Green M, Mazariegos MG, Webber SA, Lawrence KS, Iurlano K, Greenberg DP. Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics-Recommended Sequential Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccine Schedule in Pediatric Solid Organ transplant Recipients. *Pediatrics.* 2005;116:160-7.

Linnemann CC, First MR, Schiffman G. Response to pneumococcal vaccine in renal transplant and hemodialysis patients. *Arch Intern Med.* 1981;146:1637.

Manca F, Perfumo F, Kunkl A, Constantini M, Gusmano R. In vitro evidence for impaired cellular immune responsiveness in children with chronic renal failure. *Acta Paediatr Scand*. 1989;78:507-600.

Mast TE, Mahoney F, Kane M, Margolis H. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p.299–337.

Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 1999;180:1171–6.

Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, Immaruta C, Marzano L, Minutolo R, Cuomo V, Andreucci M, Rossi G. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin –6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int*. 2000;58:417-42.

Meueuer SC, Dumann H, Meyer Buschenfelde KH, Kohler H. Low dose interleukin –2 induces systemic immune response against HBSag in immunodeficiency non – responders to hepatitis B vaccination. *Lancet*. 1989;1:15-8.

Muscher DM. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical Spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. *Clin Infect Dis*. 1992;14:801–7.

Muscher DM, Chapman AJ, Goree A, Jonsson S, Briles D, Baughin RE. Natural and vaccine – related immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1986;104:245-56.

Muscher DM, Watson DM, Verhoef J. Pneumococcal virulence factors and host immune responses to them. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:479-90

NAPRTCS North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. 2004 *Annual report: renal transplantation, dialysis, chronic renal insufficiency*. Boston: NAPRTCS North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study; 2004.

Nascimento-Carvalho CMC. Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination. *Braz J infect Dis*. 2001;5:87–97.

National Kidney Foundation NKF, K/ DOQI clinical practice guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(Suppl 1):S1-S266.

Neu AM, Lederman HM, Warady BA. Haemophilus Influenzae type B immunization in infants maintained on peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1996;10:84–5.

Neu AM, Warady BA, Furth SL. Antibody levels to diphtheria, tetanus and rubeolla in infants vaccinated while on peritoneal dialysis: A study of The Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. *Adv Perit Dial*. 1997;13:296–8.

Nikoskelainen J, Koskela M, Foresstrom J, Kasanen A, Leinonen M. Persistence of antibodies to pneumococcal vaccine in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1985;28:671–77.

Nuorti JP, Butler JC, Farley MM. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2000;342:681–9.

Okasha K, Saxena A, El- Bedowey MM, Shoker AS. Immunoglobulin G subclasses and susceptibility to allosensitization in humans. *Clin Nephrol*. 1997;48:165-72.

Okusawa S, Dinarello CA, Yancey KB, Endres S, Lawley TJ, Frank MM, Burke JF, Gelfand JA. C5a induction of human interleukin 1. Synergistic effect with endotoxin or Interferon gamma. *J Immunol*. 1987;139:2635–40.

Papanicolaou DA, Wilder RL, Manoglas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:127–37.

Pastor P, Medley F, Murphy T. Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: results from population-based surveillance in 1995. *Clin Infect Dis.* 1998;26:590-5.

Paton JC, Toogood IR, Cockington RA, Hansman D. Antibody response to pneumococcal vaccine in children aged 5 to 15 years. *Am J Dis Child.* 1986;140:135-8.

Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1684-8.

Pilillion G, Chiesa M, Maisin A, Schlege IN, Loirat C. Immunogenicity of hepatitis B vaccine (HEVAC B) in children with advanced renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1990;4:627-9.

Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect. Dis J.* 2001;20:63–75.

Poyrazoğlu HM, Düsünsel R, Patiroğlu T, Gündüz Z, Utaş C, Günes T. Humoral immunity and frequency of peritonitis in chronic peritoneal dialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:85-90.

Raby R, Blaiss M, Gross S, Herrod HG. Antibody response to unconjugated *Haemophilus influenzae* b and pneumococcal polysaccharide vaccines in children with recurrent infections. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:451–9.

Rangel MC, Coronado VG, Euler G, Strikas R. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. Centers for disease Control and prevention. *Semin Dial.* 2003;13:101-7.

Rautenberg P, Proppe D, Schutte A, Ullmann U. Influenza subtype- specific immunoglobulin A and G responses after booster versus one doublé – doses vaccination in hemodialysis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8:897–900.

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1989;38:64–76.

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention Pneumococcal Disease among infants and young children *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49:1–38.

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1993;42:1-12.

Reis JN, Cordeiro SM, Coppola SJ, Salgado K, Carvalho MG, Teixeira LM, Thompson TA, Facklam RR, Reis MG, Ko AI. Population-based survey of antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* from meningitis patients in Salvador, *Brazil*. *J Clin Microbiol*. 2002;40:275-7

Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, Chang I, Paradiso PR, Malinoski FJ, Kimura A. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM 197 in United States infants. *Pediatrics*. 1998;101(4 Part 1):604–11.

Robbins JB, Austrian R, Lee J, Rastogi SC, Schiffmann G, Henrichsen J, Makela PH, Broome CV, Facklam RH, Tiejnsma RH, Parke JC. Consideration for formulating the second – generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross – reactive types within groups. *J Infect Dis*. 1983;148:1136–55.

Rothman AL, Yamada Y, Jameson J. Assessment of human CD4+ and CD8+ T lymphocyte responses in experimental viral vaccine studies. In: Plotkin SA, Brown F, Horaud F eds. *Pre clinical and clinical development of new vaccines*. Basel: Karger; 1998. p.95–104.

Rumeyza K, Mehmet SS, Derya Y, Haluk E. Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant*. 2000;14:61–5.

Sanders LAM, Rijkers GT, Kuts W, Tenberg–Meeker AJ, Graeff–Meeder BR, Hiemstra I, Zegers BJM. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:110–19.

Sanders LAM, Rijkers GT, Tenberg–Meekes AM, Voorhorst–Ogink MM, Zegers BJM. Immunoglobulin isotype – specific antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *Pediatr Res*. 1995;37:812–9.

Sanders, LAM, Van de Winckel JGJ, Rijkers GT, Voorhorst–Ogink MM, Haas M, Capel PJA, Zegers BJM. Fcγ receptor IIa (CD32) heterogeneity in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *J. Infect. Dis*. 1994;170:854 –61

Santiago-Delpín EA. Varicella after kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 1998;2:244.

Schiffl H, Lang SM, Stratakis D, Fischer R. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1863–9.

Schindler R, Lonnemann G, Schaffer J, Shaldon S, Koch KM, Krautzig S. The effect of ultrafiltered dialysate on the cellular content of interleukin-1 receptor antagonist in patients on chronic hemodialysis. *Nephron*. 1994;68:229–33.

Schollmeyer P, Bozkurt F. The immune status of the uremic patient: hemodialysis vs. CAPD. *Clin Nephrol*. 1988;30(Suppl 1):S37–40.

Schrer K, Muller–Wiefel D. Hematologic complications of renal failure. In: Holliday MA, Barratt TM, Vernier RL, eds, *Pediatric Nephrology*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1987. p.880.

Schuchat A, Robinson K, Wenger JD. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med*. 1997;337:970–6.

Schulman S, Deforest A, Kaiser BA. Response to measles – mumps – rubella vaccine in children on dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1992;6:187–9.

Schwartz, GL, Brion, LP, Spitzer, A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34:571–90.

Scott JAG, Hall AJ, Dagan R. Serogroup – specific epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*: associations with age, sex and geography in 7000 episodes of invasive disease. *Clin Infect Dis*. 1996;22:973–81.

Sester U, Girndt M, Kaul H, Sester M, Köhler H. Immunodeficiency of patients with advanced renal failure: Altered regulation of B7-1 and B7-2 expression. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:76.

Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Köhler H, Girndt M. T–cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1217–23.

Shinefield HR, Black S, Ray P. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM₁₉₇ conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(9):757 –63

Siber GR, Priehs C, Madore DV. Standardization of antibody assay for measuring the response to pneumococcal infection and immunization. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:S84–91.

Sniadack DH, Schwartz B, Lipman H, Bogarets J, Butler JC, Dagan R, Echaniz – Aviles G, Lloyd–Evans N, Fenoli A, Girgis NI, Henrichsen J, Klugman K, Lehmanm D, Takala AK, Vandepitte J, Gove S, Breiman RF. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children – implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:503–10.

Sorensen R, Leiva L, Javier FC, Sacerdote DM, Bradford, Butler B. Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:215–21.

Sorensen RU, Hidalgo H, Moore C, Leiva L. Post-immunization pneumococcal antibody titers and IgG subclasses. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22:167–73.

Sorensen UBS, Henrichsen JC. Polyssacharide in a pneumococcal vaccine. *Acta Path Microbial Immunol Scand*. 1984;92:351–6.

Spika JS, Halsey NA, Fish AJ. Serum antibody response to pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 1982;69:219–23.

Steele RW. Current Status of vaccines and immune globulins for children with renal disease. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:7–10.

Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med*. 1984;311:496–501.

Swain SL. Helper T cell differentiation. *Curr Opin Immunol*. 1999;11:180–5.

Takahashi T, Kubota M, Nakamura T, Ebihara I, Koide H. Interleukin-6 gene expression in peripheral mononuclear cells from patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ren Fail*. 2000;22:345-54.

Teele DW. Pneumococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: WB. Saunders;. 1992: p.1223-9.

Teele DW Pneumococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB. Saunders. 1998. p.1129-36.

Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Uremia and host defenses. *N Engl J Med*. 1990;322:770-2.

Tuomanen EI, Austrian R, Masure R, Pathogeneses of pneumococcal infection. *N Engl J Med*. 1995;332:1280-4.

Underdown BJ, Plotkin SA. The induction of mucosal protection by parenteral immunization. In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME, Strober W, Bienenstock J, McGhee JR. *Mucosal immunity*. New York: Academic; 1999. p.719-28.

Var C, Gultekin F, Candan F, Turkay C, Sencan M, Icagasioglu S, Dokmetas S, Topcu S, Icli F, Var F, Egilmez R. The effects of hemodialysis on duodenal and gastric mucosal changes in uremic patients. *Clin Nephrol*. 1996;45:310-4.

Vazquez G, Alvarez T, Mendoza L. Comparision in the response to recombinant hepatitis B vírus vaccine in children with chronic renal failure, with and without dialysis *Perit Dial Int*. 1997;17(Suppl 1):S90.

Viöarsson G, Jonsdotirr I, Jonsson S, Valdimarsson H. Opsonization and antibodies to capsular and cell wall polysaccharides of streptococcus pneumoniae. *J Infect Dis*. 1994;170:92-9.

Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxen H. Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. *Clin Infect Dis*. 2002;34:583–90.

Wald ER. Sinusitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and practices of pediatric infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1997. p.235–40.

Warady BA, Hebert D, Sullivan EK. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children, and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant cooperative study. *Pediatr Nephrol*. 1995;11:49–64.

Watkins SL, Hoss RJ, Alexander AR. Response to recombinant hepatitis B vaccine (Recombivax HB) in children with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5:344.

Webb NJ, Fitzpatrick MM, Hughes AA, Brocklebank TJ, Judd BA, Lewis MA, Postlethwaite RJ, Smith PA, Corbitt G. Immunisation against varicella in end stage and pre-end stage renal failure. Trans-Pennine Paediatric Nephrology Study Group. *Arch Dis Child*. 2000;82:141–3.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A; Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein–Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348:1737–46.

Williams M, Moolten DM, Makni H, Kim HW, Kant JA, Kamoun M. CD28-stimulated IL-2 gene expression in Jurkat T cells occurs in part transcriptionally and cyclosporine-A sensitive. *J Immunol*. 1992;148:2609–16.

Yogev R. Meningitis. In: Jenson HB, Baltimore RS, eds. *Pediatric infectious diseases: principles and practice*. 2nd ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2002. p.630–50.

Zamora I, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras Al. Attenuated varicella vírus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:190 – 2.

Zora J.A, Silk HJ, Tinkelman Evaluation of post immunization pneumococcal titers in children with recurrent infections and normal levels of immunoglobulin. *Ann Allergy*. 1993;70:283–8.