

Isabel de Camargo Costa¹Fabiana Guilardi^{II}Mariana Acenjo Kmiliauskis^{II}Christina Arslanian^{II}Evandro Roberto Baldacci^I

Avaliação da resposta humoral à vacina pneumocócica 7-valente em crianças com Aids

Evaluation of humoral response to heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected children

RESUMO

OBJETIVO: A doença pneumocócica invasiva é importante causa de morbimortalidade em crianças infectadas pelo HIV. O objetivo do estudo foi avaliar quantitativamente a resposta com anticorpos aos sete sorotipos pneumocócicos da vacina em um grupo de crianças infectadas pelo HIV.

MÉTODOS: Estudo realizado com 40 crianças infectadas pelo HIV, com idade entre 2 e 9 anos, em seguimento em ambulatório especializado no município de São Paulo, em 2002-2003. A dosagem de anticorpos IgG contra os polissacarídeos da cápsula pneumocócica foi realizada por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA). Os anticorpos foram dosados imediatamente antes e um mês após a aplicação da segunda dose da vacina. Utilizaram-se dois critérios para avaliar a resposta à vacina: títulos de anticorpos $\geq 1,3 \mu\text{g/mL}$ na sorologia pós-imunização e aumento ≥ 4 vezes nos títulos da sorologia pós em relação à pré-imunização.

RESULTADOS: Para o primeiro critério ($\geq 1,3 \mu\text{g/mL}$), 26 (65%) crianças obtiveram resposta sorológica à vacina, 12 (30%) delas apresentaram títulos de IgG pós-imunização em níveis de pelo menos $1,3 \mu\text{g/mL}$ para todos os sorotipos. Para o segundo critério (incremento >4 vezes nos títulos para quatro sorotipos ou mais), obteve-se resposta sorológica para 15 (37,5%) crianças.

CONCLUSÕES: A resposta à vacina foi considerada satisfatória, com aumento estatisticamente significativo dos títulos geométricos médios pós-vacinais em relação aos pré-vacinais para todos os sorotipos estudados.

DESCRITORES: Vacinas Pneumocócicas. Fatores Imunológicos. Infecções Pneumocócicas, prevenção e controle. Infecções por HIV, prevenção e controle. Criança.

^I Instituto da Criança do Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP, Brasil

^{II} Laboratório de Imunologia de Mucosas. Instituto de Ciências Biomédicas. USP. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Isabel de Camargo Costa
Instituto da Criança do HC-FMUSP
R. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647
05403-090 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: iccosta@terra.com.br

ABSTRACT

OBJECTIVE: Invasive pneumococcal disease is a major cause of death in HIV-infected children. The objective of the study was to assess the quantitative antibody response to the seven pneumococcal serotypes of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in a group of HIV-infected children.

METHODS: Study comprising 40 HIV-infected children aged between 2 and 9 years followed up in a specialized outpatient clinic in São Paulo, Brazil, between 2002 and 2003. Enzyme immunoassay (ELISA) was used to measure IgG antibody titers against pneumococcus capsule. Antibodies were measured immediately before and 1 month after the second dose of the vaccine. Two response criteria were used: IgG titers ≥ 1.3 $\mu\text{g/mL}$ in the post-immunization serology and an increase of at least 4-fold in post- compared to pre-immunization serology.

RESULTS: For the first criterion (≥ 1.3 $\mu\text{g/mL}$), 26 (65%) children had serological response to the vaccine, 12 (30%) showed post-immunization IgG titers of at least 1.3 $\mu\text{g/mL}$ for all seven serotypes studied. For the second criterion studied (≥ 4 -fold increase in post- compared to pre-immunization titers for four serotypes or more), serological response was seen in 15 (37.5%) children.

CONCLUSIONS: Overall response to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine was adequate, showing a statistically significant increase in the post-immunization geometric mean titers for the seven serotypes studied.

DESCRIPTORS: Pneumococcal Vaccines. Immunologic Factors. Pneumococcal Infections, prevention & control. HIV Infections, prevention & control. Child.

INTRODUÇÃO

A doença pneumocócica invasiva é importante causa de morbi-mortalidade em crianças infectadas pelo HIV. No final dos anos 1980, começaram a surgir os primeiros trabalhos visando estimar a incidência e a causa de doença bacteriana na população de crianças infectadas pelo HIV. Em 1985, Bernstein et al¹ encontraram 27 episódios de sepse em 21 de 46 crianças infectadas pelo HIV. Dentre os microorganismos mais frequentemente encontrados estava o *Streptococcus pneumoniae*. Krasinski et al⁸ também isolaram o *S. pneumoniae* em 31% das hemoculturas das infecções bacterianas nas crianças infectadas com HIV.

Farley et al,³ em 1994, seguiram uma coorte de lactentes infectados pelo HIV prospectivamente desde o nascimento e observaram uma incidência de 11,3 por 100 crianças-ano durante os primeiros três anos de vida, em comparação a 0,5 para o grupo controle. A incidência de doença invasiva foi considerada alta e essa maior predisposição da população HIV-positiva foi atribuída à soma de dois fatores: a resposta retardada aos antígenos polissacarídeos pneumocócicos – que ocorre nas crianças menores de 18 a 24 meses – e a imunidade humoral deficiente que ocorre na infecção pelo HIV.

Outro estudo que isolou *S. pneumoniae* foi realizado na África do Sul por Madhi et al,¹¹ em 2000, em crianças menores de 12 anos, submetidas à coleta de hemocultura ou cultura de líquido cefalorraquidiano. Foram encontrados 237 casos de doença invasiva por *S. pneumoniae*, dos quais 64,9% ocorreram em crianças HIV-positivas, mostrando um risco 41,7 vezes maior (IC 95% 26,5 a 65,6) desta população desenvolver infecção invasiva em relação a crianças saudáveis da mesma faixa etária. As cepas de *S. pneumoniae* foram submetidas à sorotipagem e teste de sensibilidade a antimicrobianos por difusão em disco. Os sorotipos mais frequentemente encontrados foram 23F, 6A, 6B, 19A, 19F, 9V, 9N e 9L. A resistência do *S. pneumoniae* a múltiplas drogas foi mais elevada nas crianças HIV-positivas (35/146 isolados, 24%) em relação às crianças HIV-negativas (8/78 isolados, 6,4%; RR=2,76; IC 95% 1,13 a 6,93).

A vacina pneumocócica conjugada 7-valente já teve sua segurança, eficácia e imunogenicidade comprovadas em crianças saudáveis, porém pouco se sabe sobre sua resposta humoral em crianças HIV-positivas. O objetivo do presente trabalho foi avaliar quantitativamente a resposta com anticorpos aos sete sorotipos pneumocócicos da vacina em um grupo de crianças infectadas pelo HIV.

MÉTODOS

A população estudada foi composta por 40 crianças com infecção pelo HIV com idade entre dois e nove anos, em seguimento em ambulatório especializado na cidade de São Paulo (SP), no período de novembro de 2002 a setembro de 2003.

A participação no estudo foi oferecida a todos os pais ou responsáveis de crianças acompanhadas no ambulatório que pudessem ser incluídas pelos critérios de inclusão e na ordem em que estas comparecessem às consultas de rotina. Não houve randomização. Foram critérios de inclusão no estudo: faixa etária entre dois e nove anos; infecção pelo HIV confirmada (Portaria nº 59/03 do Ministério da Saúde); concordância dos pais ou responsáveis legais na participação do estudo. Foram critérios de exclusão: hipersensibilidade a qualquer componente da vacina; trombocitopenia; história pregressa de convulsão nos 12 meses anteriores à pesquisa; contagem de células CD4 abaixo de 15% no momento da inclusão no estudo; uso contínuo de imunoglobulina endovenosa; ausência de exames (contagem de CD4 e carga viral) relativos aos três meses prévios à inclusão.

A vacina utilizada no estudo compreende seis antígenos pneumocócicos polissacarídeos (4, 6B, 9V, 14, 19F, 23F) e um antígeno oligossacarídeo (18C) conjugados com 20 µg da proteína CRM197. A dose recomendada é de 0,5 mL com 2 µg de cada antígeno, com exceção do 6B (4µg) e 0,5 mg de fosfato de alumínio adicionados como um adjuvante.

Após exames clínico e laboratorial para a inclusão, foi coletada a primeira amostra de sangue para a realização de sorologia pré-vacinação e administração da primeira dose da vacina pneumocócica conjugada heptavalente. A segunda dose da vacina foi administrada após dois meses. Após um mês da administração da segunda dose, a criança retornou para nova coleta de sangue para realização da sorologia pós-vacinação. No caso de atraso na segunda coleta, foi tolerado um intervalo de até três meses após a segunda dose. As duas doses da vacina pneumocócica conjugada heptavalente foram aplicadas via intra-muscular, no músculo deltóide do membro superior de sua escolha.

As amostras de soro obtidas antes da primeira dose e de um a três meses após a segunda dose da vacina de todas as crianças participantes foram submetidas à dosagem de IgG sérica específica contra os polissacarídeos de cada um dos sete sorotipos pneumocócicos por ensaio imunoenzimático (ELISA). A técnica utilizada foi a descrita por Koskela⁷ em 1987, em que é realizada uma única adsorção com preparado de polissacarídeo C (Ps-C) da cápsula pneumocócica.

O ponto de corte estimado para avaliar resposta sorológica foi o de 1,3 µg/mL. No conjunto, a resposta à vacinação foi considerada satisfatória para as crianças

que apresentaram títulos de anticorpos contra a cápsula do pneumococo maiores ou iguais a 1,3 µg/mL para pelo menos quatro sorotipos (>50% dos sorotipos). Em paralelo, foram realizadas avaliações com outros pontos de corte: aumento de quatro vezes ou mais da sorologia pós-imunização em relação à pré para quatro ou mais sorotipos, e nível de corte de 0,35 µg/mL para sorologia pós-imunização para quatro ou mais sorotipos.^{17,18,20}

Os títulos de anticorpos IgG pré e pós- imunização foram transformados em logaritmo em base 10 e reportados como títulos geométricos médios (TGM) pré e pós-imunização. As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se o teste t de Student pareado. As variáveis categóricas (as proporções de resposta: ≥1,3 µg/mL e aumento ≥4 vezes nos títulos pós em relação aos pré-imunização conforme faixa etária e vacinação prévia com a vacina pneumocócica 23-valente foram comparadas utilizando o teste exato de Fisher bi-caudal ou o qui-quadrado, com p<0,05. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 10.0.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

RESULTADOS

Comparando-se os TGM pós-imunização com os pré-imunização para cada um dos sorotipos pneumocócicos, observou-se que todos os TGM pós-vacinação foram mais elevados que os pré-imunização, independentemente do sorotipo. Esta diferença foi estatisticamente significativa (p<0,05) para todos os sorotipos pneumocócicos estudados (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra os percentuais de resposta para cada sorotipo vacinal de acordo com o critério de resposta sorológica de aumento de quatro vezes ou mais dos títulos pós-imunização em relação aos pré-imunização. Do total de amostras estudadas, os sorotipos 4 (55%) e 14 (62,5%) foram os que apresentaram mais elevados

Tabela 1. Distribuição dos títulos geométricos médios dos resultados de sorologias pré e pós-vacinais de acordo com sorotipo pneumocócico em crianças infectadas pelo HIV. São Paulo, SP, 2002-2003. N=40

Sorotipo	Título geométrico médio (µg/mL)		
	Pré	Pós	p
4	0,343	1,220	<0,001
6B	0,751	1,646	<0,001
9V	0,453	1,785	<0,001
14	0,935	4,525	<0,001
18C	0,509	2,045	<0,001
19F	1,513	3,097	<0,001
23F	0,517	1,482	<0,001

Tabela 2. Percentual de crianças infectadas pelo HIV cujas amostras apresentaram aumento de quatro vezes ou mais dos títulos de anticorpos pós-vacinais em relação aos pré-vacinais. São Paulo, SP, 2002-2003. N=40

Sorotipo	Aumento de quatro vezes ou mais na sorologia pós-vacinal (%)
4	55,0
6B	25,0
9V	42,5
14	62,5
18C	42,5
19F	17,5
23F	30,0

incrementos nos títulos de anticorpos IgG pós-imunização em relação aos pré-imunização. A menor resposta ficou por conta do sorotipo 19F, em que 17,5% das crianças apresentaram aumento de títulos de anticorpos IgG maiores ou iguais a quatro vezes.

A Tabela 3 utiliza como critério de resposta sorológica títulos de anticorpos IgG pós-imunização $\geq 1,3$ $\mu\text{g/mL}$. Para esse ponto de corte, observa-se que para todos os sorotipos estudados, houve mais de 50% de resposta sorológica, exceto o 4; e o sorotipo que apresentou maior número de crianças com títulos $\geq 1,3$ $\mu\text{g/mL}$ foi o sorotipo 14, com 90% das crianças com títulos $\geq 1,3$ $\mu\text{g/mL}$ nas sorologias pós-imunização.

Após a análise individual por sorotipo vacinal, definiu-se que a resposta sorológica à vacina seria satisfatória quando ocorresse resposta sorológica para pelo menos quatro dos sete sorotipos estudados.

Pelo primeiro critério ($\geq 1,3$ $\mu\text{g/mL}$), 26 (65%) crianças obtiveram resposta sorológica à vacina, 12 (30%) delas apresentaram títulos de IgG pós-imunização de pelo menos 1,3 $\mu\text{g/mL}$ para todos os sorotipos analisados. Em relação aos sorotipos analisados, as maiores taxas de resposta foram encontradas, em ordem decrescente, para os sorotipos 14 (90%), 19F (80%) e 18C (70%); os sorotipos 4 (45%) e 23F (50%) tiveram as menores taxas de resposta.

Tabela 3. Percentual de crianças infectadas pelo HIV cujas amostras apresentaram títulos sorológicos pós-vacinais iguais ou maiores que 1,3 $\mu\text{g/mL}$. São Paulo, SP, 2002-2003. N=40

Sorotipo	Sorologia pós-vacinal $\geq 1,3$ $\mu\text{g/mL}$ (%)
4	45,0
6B	55,0
9V	57,5
14	90,0
18C	70,0
19F	80,0
23F	50,0

Todas as crianças apresentavam CD4 igual ou acima de 15%, independentemente da faixa etária, uma vez que este foi um dos critérios para inclusão no estudo.

Pelo segundo critério, apenas 15 crianças (37,2%) apresentaram incremento ≥ 4 vezes nos títulos pós em relação aos pré-imunização para quatro sorotipos ou mais.

DISCUSSÃO

Não há definição de pontos de cortes para avaliar a resposta sorológica para a vacina pneumocócica conjugada heptavalente na população com infecção pelo HIV ou com outras imunodeficiências. Estudos realizados em crianças normais^{2,14} utilizaram diferentes valores para avaliar boa resposta ou relacionar esta resposta com eficácia clínica. No presente trabalho, por falta de alternativa, utilizamos conceitos e pontos de corte da literatura para crianças normais para avaliar a resposta nas crianças com Aids. Assim, quando do planejamento do presente trabalho, os dois métodos em maior evidência para avaliação eram o da ascensão do título pós-vacinal em pelo menos quatro vezes e o título pós-vacinal $\geq 1,3$ $\mu\text{g/mL}$. Autores de estudos de imunogenicidade com vacinas pneumocócicas conjugadas em crianças HIV-positivas também utilizaram dados de conceitos desenvolvidos para crianças normais ao definir concentração protetora.^{4,5,13}

Entretanto, em 2005, a Organização Mundial de Saúde (OMS)^{16,20} definiu a concentração protetora de anticorpos contra doença invasiva pneumocócica a ser utilizada para crianças saudáveis vacinadas com a vacina conjugada. A resposta sorológica à vacina na população de crianças saudáveis foi definida como títulos iguais ou maiores que 0,35 $\mu\text{g/mL}$ mensurados por meio de ELISA, de sorologia colhida um mês após a imunização primária. Ao longo do desenvolvimento do presente trabalho, introduzimos uma análise adicional utilizando o recente conceito da OMS.

Para chegar a tais valores, uma meta-análise baseada em três grandes estudos de eficácia foi realizada: o "Northern California Kaiser Permanente",² responsável pelo licenciamento da vacina nos Estados Unidos; um estudo realizado com índios nativos americanos;¹⁴ e um estudo realizado na África do Sul com uma vacina conjugada 9-valente, que inclui também os sorotipos 1 e 5.⁶

Essa única concentração protetora foi definida para todos os sorotipos vacinais, assumindo que as concentrações de anticorpos para os diferentes sorotipos fossem suficientemente semelhantes. Foi necessário assumir tal semelhança uma vez que, mesmo no estudo com o maior número de crianças participantes (37.868 crianças) que foi o "Kaiser Permanente",² o número de casos de doença invasiva ainda é muito pequeno por sorotipo específico, impossibilitando uma análise de "eficácia sorotipo-específica".¹⁶

King et al.⁴ em 1996, definiram como “evidência de resposta sorológica” um aumento de 4 vezes ou mais nos títulos de anticorpos pós em relação aos pré-imunização. No ano seguinte,⁵ estudando a mesma vacina 5-valente optaram por definir o valor de 1,0 µg/mL como título protetor, baseando-se em trabalho de Landesman & Schiffman⁹ de 1981.

Em 2003, a vacina conjugada heptavalente é pela primeira vez estudada em lactentes com infecção presumida pelo HIV por Nachman et al.¹³ Esses autores utilizam como critério aumento de títulos de anticorpos, e definem como respondedora a criança que apresentou aumento de pelo menos quatro vezes nos títulos pós em relação aos pré-imunização para três ou mais dos sete sorotipos estudados e presentes na vacina.

Madhi et al.¹² em 2005, estudando a vacina conjugada 9-valente, baseiam-se nas definições para crianças saudáveis publicadas no mesmo ano pela OMS²⁰ e definem como concentração protetora o valor igual ou superior a 0,35 µg/mL.

Na interpretação dos resultados do presente estudo, optou-se por definir como apresentando resposta sorológica satisfatória, a criança que apresentasse títulos de anticorpos IgG pós-imunização iguais ou maiores que 1,3 µg/mL e apresentasse aumento de quatro ou mais vezes nos títulos da sorologia pós em relação aos pré-imunização, para quatro ou mais dos sete sorotipos estudados. Esses critérios foram os definidos por Sorensen et al.¹⁸ em 1998, em estudo com crianças saudáveis e também utilizado por Marques^a em seu trabalho com a vacina 23 valente em crianças com Aids. Naquela época, Sorensen adotou o valor 1,3 µg/mL baseado em estudo de Lawrence et al.¹⁰ em que concentrações de anticorpos superiores a 200 ng N/mL em criança foram relacionados à redução da colonização de nasofaringe pelo *S. pneumoniae*. Da técnica do trabalho de Lawrence et al.¹⁰ para a de Sorensen et al.¹⁸ foi introduzida a adsorção com a polissacaríde C (Ps-C) tornando o método mais adequado.

Em relação ao valor 0,35 µg/mL, essa concentração aplica-se unicamente à prevenção de doença invasiva para crianças imunocompetentes.¹⁶ Para crianças infectadas pelo HIV, como no presente estudo, não foi ainda definido um valor, mas acredita-se que populações com essas condições que comprometam o sistema imune possam necessitar de títulos de anticorpos mais elevados para tornarem-se protegidas. Além disso, a atividade funcional dos anticorpos IgG em crianças infectadas pelo HIV é menor que a de crianças saudáveis.¹⁵

Diante dessas considerações, a escolha do valor 1,3 µg/mL contempla a necessidade de títulos mais altos para as crianças com infecção pelo HIV.

A discussão da utilização do incremento de pelo menos quatro vezes nos títulos pós-imunização em relação aos pré-imunização é ainda mais complexa. Este seria um critério ainda mais específico de resposta sorológica, uma vez que procuraria levar em consideração os níveis de anticorpos que a criança já apresentava antes de ser imunizada com a vacina conjugada. Somente 15 crianças (37,5%) apresentaram incrementos de pelo menos quatro vezes nas sorologias pós-imunização para pelo menos quatro dos sorotipos analisados, enquanto 26 (65%) delas haviam apresentado resposta ao valor 1,3 µg/mL. A presença anterior de anticorpos, evidenciada nos resultados das sorologias pré-imunização, pode ajudar a explicar tal fato. Muitas das crianças que participaram do estudo, em decorrência de idades mais elevadas (80% tinham entre cinco e nove anos de idade) já poderiam ter sido expostas de forma natural a diferentes sorotipos de *S. pneumoniae*. Outras 22 crianças (59,5%) haviam recebido anteriormente a vacina polissacaríde 23-valente. Esses fatores poderiam a vir a interferir na resposta sorológica analisada no presente trabalho.

Quanto à exposição natural ao pneumococo, acredita-se que tal evento possa funcionar como “priming” inicial no sistema imune. A cápsula polissacaríde associada às proteínas da membrana externa da bactéria podem ser reconhecidas pelas células do sistema imune como antígenos T-dependentes, promovendo resposta com geração de células de memória. Essa memória imunológica fica evidente no momento em que o indivíduo entra em contato, secundariamente, com um antígeno polissacaríde e seu organismo responde com uma rápida e intensa produção de anticorpos (resposta anamnésica). Como já comentado anteriormente, este é o tipo de resposta produzido pela vacina conjugada.¹⁹

Os dados relacionados à cinética da memória imunológica em populações imunossuprimidas são escassos. Em estudo realizado por Rose et al.,¹⁵ 33 crianças com antecedente de infecções respiratórias de repetição foram divididas em dois grupos. O grupo A recebeu duas doses da vacina pneumocócica conjugada e um ano depois, uma dose da vacina polissacaríde 23-valente. O grupo B recebeu apenas as duas doses da vacina polissacaríde com um ano de intervalo. O grupo A, que havia sido imunizado com a vacina conjugada previamente, respondeu com títulos de anticorpos significativamente maiores após a exposição à vacina polissacaríde e de forma muito rápida (no sétimo dia pós-vacina conjugada a maioria já apresentava títulos de anticorpos $\geq 1,0$ µg/mL para todos os sorotipos presentes na vacina heptavalente).

Já a vacina polissacarídica não possui a mesma capacidade da vacina conjugada. A natureza T-independente de sua resposta imune impede que ocorra esse

^a Marques HHS. Avaliação qualitativa e quantitativa dos anticorpos de crianças com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP; 2000.

“*priming*” do sistema imune, deixando de gerar células de memória e permitindo que os níveis de anticorpos produzidos diminuam rapidamente com o tempo. No presente estudo, 59,5% das crianças haviam recebido previamente a vacina polissacarídica 23-valente.

A presença de um número reduzido de estudos com a vacina pneumocócica conjugada em crianças infectadas pelo HIV e as diferenças nas casuísticas e critérios de resposta sorológica de cada um deles dificultam a comparação do presente estudo a outros da literatura em relação à resposta sorológica específica por sorotipo vacinal. No presente estudo, para os dois critérios adotados (títulos pós-imunização $\geq 1,3$ $\mu\text{g/mL}$ e aumento de quatro vezes ou mais nos títulos pós em relação aos pré-imunização), o sorotipo com melhor resposta sorológica foi o sorotipo 14 e os com pior resposta foram os sorotipos 6B e 23F. Na literatura, independentemente do critério de resposta sorológica utilizado, a boa resposta do sorotipo 14 e a má resposta do 6B estão bem definidas. Em todos os trabalhos analisados, o sorotipo 14 foi sempre o que respondeu com títulos sorológicos mais elevados após vacinação com a vacina conjugada.^{5,12,13} Os sorotipos 9V e 19F também parecem ser bons respondedores, enquanto os 18C e 23F parecem ser ruins.^{5,12,13}

Em relação à deterioração imune provocada pelo HIV nas crianças que participaram do estudo, o parâmetro utilizado para avaliação foi o CD4 mensurado nos três meses que se antecederam à imunização. Apesar de 27,5% das crianças estudadas terem sido classificadas como categoria C, 95% delas estavam em uso de terapia anti-retroviral e com $\text{CD4} \geq 25\%$. Em decorrência desta reconstituição imune, muitas dessas crianças que no passado apresentaram sintomas graves, infecções

oportunistas (classificadas como C), encontravam-se no momento da inclusão no estudo assintomáticas ou com sinais e sintomas leves. Por outro lado apenas duas delas mantiveram níveis entre 15% e 25%, impossibilitando a análise do efeito desses níveis na resposta sorológica desta amostra em separado.

Considerando-se a resposta para quatro ou mais sorotipos, 27 (67,5%) crianças tiveram resposta sorológica com títulos de 1,3 $\mu\text{g/mL}$ ou mais, podendo ser considerada satisfatória para uma população com defeitos imunológicos que poderiam interferir nesta resposta.

Pelo critério de aumento de quatro vezes ou mais dos títulos pós em relação aos pré-imunização para quatro ou mais sorotipos, a resposta foi de apenas 15 (37,5%) crianças, abaixo da encontrada pelo critério anterior.

Diante das publicações mais recentes na literatura e principalmente diante da recente definição da OMS²⁰ para concentração protetora para doença invasiva em crianças saudáveis, optou-se por complementar a análise dos dados com a avaliação da concentração sorológica de 0,35 $\mu\text{g/mL}$. Madhi et al¹² foram os únicos autores a utilizar o critério da OMS²¹ para crianças com infecção pelo HIV. Os autores dosaram anticorpos para os nove sorotipos da vacina estudada e encontraram mais de 90% de resposta para seis ou mais sorotipos, resultados semelhantes aos encontrados no presente estudo (38 criança; 95%).

Com base nos diferentes resultados conforme critério de resposta utilizado, concluiu-se que ainda são necessários outros estudos em crianças HIV-positivas para se definir o real comportamento imunológico dessas crianças frente à vacina pneumocócica conjugada heptavalente.

REFERÊNCIAS

1. Bernstein LJ, Krieger BZ, Novick B, Sicklick MJ, Rubinstein A. Bacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome of children. *Pediatr Infect Dis J.* 1985;4(5):472-5. DOI: 10.1097/00006454-198509000-00005
2. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen, JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(3):187-95. DOI: 10.1097/00006454-200003000-00003
3. Farley JJ, King JC Jr, Nair P, Hines SE, Tressler RL, Vink PE. Invasive pneumococcal disease among infected and uninfected children of mothers with human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr.* 1994;124(6):853-8. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)83170-1
4. King JC Jr, Vink PE, Chang IH, Kimura A, Parks M, Smilie M, et al. Antibody titers eight months after three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV and non-HIV-infected children less than two years of age. *Vaccine.* 1996;16(4):361-5. DOI: 10.1016/S0264-410X(97)80914-0
5. King JC Jr, Vink PE, Farley JJ, Smilie M, Parks M, Lichenstein R. Safety and Immunogenicity of three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics.* 1997;99(4):575-80. DOI: 10.1542/peds.99.4.575
6. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1341-8. DOI: 10.1056/NEJMoa035060
7. 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(6):519-26. DOI: 10.1097/00006454-198706000-00006
8. Krasinski K, Borkowsky W, Bonk S, Lawrence R, Chandwani S. Bacterial infections in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7(5):323-8. DOI: 10.1097/00006454-198805000-00006
9. Landesman SH, Schiffman G. Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high risk population. *Rev Infect Dis.* 1981;3(Suppl):S184-97.
10. Lawrence EM, Edwards KM, Schiffman G, Thompson JM, Vaughan WK, Wright PF. Pneumococcal vaccine in normal children. *Am J Dis Child.* 1983;137(9):846-50.
11. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Wasas A, Klugman KP. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of *Streptococcus pneumoniae* in south african children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(12):1141-7. DOI: 10.1097/00006454-200012000-00004
12. Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Holm A, Käyhty H, Klugman KP. Quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine among african human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5):410-6. DOI: 10.1097/01.inf.0000160942.84169.14
13. Nachman S, Kim S, King J, Abrams EJ, Margolis D, Petru A, et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):66-73. DOI: 10.1542/peds.112.1.66
14. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomized trial. *Lancet.* 2003;362(9381):355-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14022-6
15. Rose MA, Schubert R, Strand N, Zielen S. Priming of immunological memory by pneumococcal conjugate vaccine in children unresponsive to 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(1):1216-22. DOI: 10.1128/CDLI.12.10.1216-1222.2005
16. Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M, et al.. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsula polysaccharide antibodies. *Vaccine.* 2007;25(19):3816-26. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.01.119
17. Sorensen RU, Hidalgo H, Moore C, Leiva LE. Post-immunization pneumococcal antibody titers and IgG subclasses. *Pediatr Pneumol.* 1996;22(3):167-73.
18. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier, FC 3rd, Sacerdote DM, et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(8):685-91. DOI: 10.1097/00006454-199808000-00005
19. Spoulou VI, Tsoumas DL, Papaevangelou VG, Mostrou GI, Theodoridou MC. Immunogenicity and immunological memory induced by a 7-valent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in symptomatic HIV-1 infected children. *Vaccine.* 2005;23(46-47):5289-93. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.06.002
20. World Health Organization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Geneva; 2005. (WHO Technical Report Series, 927).