

Claudia Regina Cachulo Lopes^I

Eitan N Berezin^{II}

Fatores de risco e proteção à infecção respiratória aguda em lactentes

Risk and protective factors of acute respiratory infections in infants

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a efetividade da vacina pneumocócica polissacarídica e fatores de risco e proteção para infecções por pneumococo em lactentes.

MÉTODOS: Estudo transversal aninhado em ensaio clínico com filhos de 139 mulheres selecionadas no pré-natal um serviço público de saúde em São Paulo, SP, de 2005 a 2006. As participantes foram randomizadas em três grupos: o primeiro não recebia nenhuma vacina (n=46), o segundo recebia a vacina pneumocócica polissacarídica no último trimestre de gravidez (n=42), e o terceiro a recebia no pós-parto imediato (n=45). As infecções presumivelmente causadas pelo pneumococo nos lactentes foram acompanhadas aos três e seis meses de vida e colhidas amostras de nasofaringe. Foram investigados fatores de risco como: fumantes no domicílio, outras crianças no domicílio e aleitamento materno exclusivo.

RESULTADOS: A vacina pneumocócica polissacarídica não mostrou proteção contra infecções causadas por pneumococo. No entanto, o aleitamento materno exclusivo até os seis meses protegeu os lactentes contra as infecções respiratórias (OR= 7,331). A colonização da nasofaringe por pneumococo aos três ou seis meses aumentou a chance de infecções respiratórias (OR= 2,792).

CONCLUSÕES: Lactentes amamentados exclusivamente com leite materno até seis meses são significativamente protegidos contra infecções por pneumococos, independentemente da vacinação pneumocócica.

DESCRITORES: Cuidado Pré-Natal. Imunidade Materno-Adquirida. Bem-Estar do Lactente. Infecções Pneumocócicas, prevenção & controle. Estudos Transversais.

^I Programa de Pós-graduação em Pediatria. Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

^{II} Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas. Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Claudia Regina Cachulo Lopes
Hospital São Luiz Gonzaga
R. Michel Ouchana, 94- Jacanã
02276-140 São Paulo, SP, Brasil
E-mail: claudiarclopes@terra.com.br

Recebido: 28/4/2008

Revisado: 6/12/2008

Aprovado: 18/5/2009

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the effectiveness of maternal pneumococcal polysaccharide vaccine and the risk and protective factors for acute respiratory infections in infants.

METHODS: Nested cross-sectional study of a clinical trial evaluating children of 139 women selected in a public prenatal care unit in the municipality of São Paulo, Southeastern Brazil, from 2005 to 2006. Subjects were randomly assigned to three groups: non-immunized (n=46); immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine in the last trimester of pregnancy (n=42); and immunized with the vaccine immediately after childbirth (n=45). Infants were followed up for infections presumably caused by pneumococcus at the age of three and six months and nasopharyngeal samples were collected. Risk factors such as smokers living in the same household, siblings and exclusive maternal breastfeeding were investigated.

RESULTS: The pneumococcal polysaccharide vaccine did not provide protection against pneumococcus infections. However, exclusive maternal breastfeeding until the age of six months protected infants against respiratory infections (OR= 7.331). Pneumococcal nasopharyngeal colonization at the age of three or six months increased the likelihood of occurrence of respiratory infections (OR= 2.792).

CONCLUSIONS: Exclusive breastfeeding for six months protects infants against presumably pneumococcal infections regardless of pneumococcal vaccination.

DESCRIPTORS: Pneumococcal Vaccines, administration & dosage. Vaccination. Pregnant Women. Prenatal Care. Immunity, Maternally-Acquired. Infant Welfare. Pneumococcal Infections, prevention & control. Cross-Sectional Studies.

INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias agudas são importantes causas de morbidade nos lactentes, principalmente nos primeiros seis meses de idade. A colonização pelo *Streptococcus pneumoniae* precede as infecções respiratórias e invasivas.⁴ O principal agente bacteriano responsável pelas infecções respiratórias agudas é o pneumococo.

Estima-se que em países em desenvolvimento o pneumococo cause mais de 1 milhão de óbitos por ano em crianças menores de cinco anos, a maioria por pneumonia^{11,15,16,22} com índices equivalentes a duas crianças por hora na América Latina. Em 2007, a doença pneumocócica matou 8 mil crianças no Brasil.^a

Os principais fatores predisponentes para infecção respiratória são: frequência à creche, fumo passivo, filhos de mães de baixa escolaridade, aglomeração e interrupção precoce do aleitamento materno. Lactentes com estes fatores têm chance aumentada de apresentar infecção respiratória e/ou pelo *S. pneumoniae*.⁴

No Brasil, 30% das crianças menores de dois anos são colonizadas pelo *S. pneumoniae*.^{1,4,10,21} A taxa de colonização de nasofaringe por pneumococo (CNF) em lactentes que frequentam creche é apontada na literatura em cerca de 60%.¹⁷ Estudo recente mostrou que crianças expostas ao fumo apresentaram maior chance de colonização da nasofaringe por patógenos causadores de otite média aguda (*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, pneumococo).²⁰

A vacinação de crianças para *S. pneumoniae* com vacinas conjugadas mostrou-se eficaz sobre a CNF. Entretanto, estas vacinas são ainda de alto custo para a sua utilização disseminada nos serviços de saúde. A vacinação da gestante contra *S. pneumoniae* com o objetivo de aumentar a taxa de anticorpos no lactente pode ser uma boa alternativa para os primeiros meses de vida.^{13,16}

O objetivo do presente estudo foi analisar a eficácia de vacina pneumocócica polissacarídica e fatores de risco

^a Andrus J, Sabin Vaccine Institute. Proceedings of the Second Regional Pneumococcal Symposium; 2006 Dec 12-14; São Paulo, BR. São Paulo: Sabin Vaccine Institute; 2006.

e proteção para infecções respiratórias agudas causadas por pneumococo lactentes.

MÉTODOS

Estudo transversal aninhado em ensaio clínico realizado com 139 gestantes em um hospital público de São Paulo, SP, no período de maio de 2005 a janeiro de 2006. As gestantes foram entrevistadas consecutivamente, por ordem de chegada, e incluídas no estudo após concordância em participar.

Foram analisados dados de uma pesquisa mais ampla^a realizada com gestantes e crianças que avaliou a ação da vacina pneumocócica (VP) polisacarídica 23-valente, oferecida na gestação. As gestantes, sem patologias obstétricas relevantes a partir da 28ª semana de gestação, foram aleatoriamente alocadas em três grupos durante uma consulta de rotina no pré-natal de baixo risco. De 150 gestantes recrutadas, 139 lactentes foram acompanhados aos três meses de idade. Durante o estudo foram excluídas da análise estatística seis pacientes por não concluírem as consultas aos seis meses, restando 133 pares mãe-lactente. Desses, 87 mães haviam recebido VP em algum momento (gestação ou puerpério) e 46 não. Em entrevista inicial, foram abordados os fatores de risco para a infecção pneumocócica, bem como o número de pessoas e de crianças (menores de cinco anos) no domicílio, a presença de fumantes e a frequência à creche.

Os recém-nascidos eram avaliados mensalmente durante o primeiro semestre de vida. A consulta habitual de puericultura abordava o aparecimento de doenças como otite média aguda (OMA), broncopneumonia (BCP) ou outra doença invasiva pelo *S. pneumoniae*. O diagnóstico clínico de OMA foi dado pelo médico do pronto-socorro. O diagnóstico de BCP foi clínico e com confirmação radiológica com imagens lobares, segmentares ou intersticiais. A pesquisadora principal acompanhou a maior parte do diagnóstico e seguimento clínico dos lactentes.

Nas consultas perguntamos sobre o tipo de alimentação, especialmente o uso do leite materno exclusivo e frequência das crianças à creche, fatores conhecidos de proteção ou risco para doença pneumocócica.^{14,18} Além dessas variáveis, foi analisado o uso de antibiótico, ainda que sem diagnóstico definido.

A associação entre os fatores de risco ou proteção com doença pneumocócica (BCP/OMA) ou colonização foi analisada pelo teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Consideramos significante a associação quando $p < 0,05$. Para avaliar o efeito conjunto dos fatores de

risco sobre a doença, utilizou-se a análise de regressão logística múltipla. As variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise bivariada foram incluídas no modelo multivariado. O método *backward* (máxima verossimilhança) foi utilizado para a seleção das variáveis que conjuntamente melhor explica o desfecho. O *odds ratio* – OR e seu respectivo intervalo com 95% de confiança foram calculados no modelo final. Foram utilizados os *softwares* Epi Info 3.1 e SPSS 13.0.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Santa Casa de São Paulo. Todas as participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Não houve diferença com relação à prevalência da doença entre os vacinados ou não (Tabela 1).

A frequência de CNF aos três meses foi 17,2% (24/139), aos seis meses foi 16,5% (22/133). A prevalência de CNF em pelo menos um momento aos três ou seis meses foi 27% (36/133). A taxa de resistência à penicilina foi de 25% (6/24) aos três meses e 40,9% (9/22) aos seis meses.

A relação da colonização aos três meses com doença (OMA/BCP) não mostrou significância estatística ($p=0,34$). Aos seis meses, 23 apresentaram doença, dos quais 34,8% (8) estavam colonizados, enquanto 12,7% dos que não apresentaram doença estavam colonizados ($p=0,015$). Nenhuma criança desenvolveu doença invasiva.

A Tabela 1 apresenta a distribuição das crianças segundo os fatores de risco ou proteção com desfecho na doença (OMA/BCP) presente ou não nos primeiros seis meses.

As associações entre a doença e os seguintes fatores de risco ou proteção foram significativas: presença de fumantes e crianças menores de cinco anos no domicílio, a colonização positiva aos três ou seis meses por cepa resistente e ausência de aleitamento materno exclusivo até os três e seis meses.

Na análise multivariada, foi acrescentada a variável co-habitação com crianças menores de cinco anos ($p < 0,20$). Para ajuste do modelo de regressão logística foi selecionada a variável doenças (OMA/BCP) até os seis meses.

As variáveis selecionadas pelo método *backward* foram colonização positiva aos três ou seis meses, co-habitação com crianças menores que cinco anos e ausência de aleitamento materno exclusivo.

^a Pesquisa "Avaliação da vacina pneumocócica polisacarídica em gestantes", desenvolvida pelo Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Tabela 1. Distribuição de crianças doentes e não doentes até 6 meses de idade segundo fatores de risco/proteção e diagnóstico de otite média aguda e pneumonia. São Paulo, SP, 2005-2006.

| Variável Fatores de risco/proteção | Doença até 6 meses (n=23) | | Sem doença até 6 meses (n=110) | | p |
|--|------------------------------|----|-----------------------------------|----|-------|
| | % | n | % | n | |
| Fumantes no domicílio (55/133) | 60,9 | 14 | 37,3 | 41 | 0,032 |
| Freqüentadores de creche no domicílio (16/133) | 13 | 3 | 11,8 | 13 | 0,550 |
| Crianças menores que 5 anos no domicílio (47/133) | 52,2 | 12 | 31,8 | 35 | 0,054 |
| Mais que 5 habitantes no domicílio (39/133) | 34,8 | 8 | 28,2 | 31 | 0,344 |
| Freqüência em creche até 6 meses de idade (17/133) | 8,7 | 2 | 13,6 | 15 | 0,403 |
| Analfabetismo materno (5/133) | 4,3 | 1 | 3,6 | 4 | 0,509 |
| Colonização positiva aos 3 ou 6 meses (36/133) | 43,5 | 10 | 23,6 | 26 | 0,048 |
| Colonização positiva aos 3 ou 6 meses por cepa resistente (13/133) | 21,7 | 5 | 7,3 | 8 | 0,049 |
| Uso de leite materno exclusivo até 3 meses (89/133) | 43,5 | 10 | 71,8 | 79 | 0,014 |
| Uso de leite materno exclusivo até 6 meses (65/133) | 17,4 | 4 | 55,5 | 61 | 0,001 |
| Uso de vacina P23V na gestação (42/133) | 16,7 | 7 | 83,3 | 35 | 0,990 |
| Uso de vacina P23V no puerpério (45/133) | 17,8 | 8 | 82,2 | 37 | 0,990 |
| Sem uso de qualquer vacina (46/133) | 17,4 | 8 | 82,6 | 38 | 0,990 |

Observou-se que crianças que não receberam aleitamento materno exclusivo até os seis meses tiveram sete vezes mais chance de adoecer (Tabela 2). A colonização positiva pelo *S. pneumoniae* aos três ou seis meses aumentou o risco de doença (OMA/BCP) em cerca de três vezes. A co-habitação com crianças menores de cinco anos no domicílio também aumentou a chance de ocorrência da doença (OR= 2,69, IC 95%: 1,00;7,27).

Embora sensível – o modelo obtido detectou corretamente 97,3 % (107/110) dos indivíduos que não adoeceram, não foi específico: somente 13% (3/23) dos indivíduos que adoeceram foram classificados corretamente.

Não foi observada associação estatisticamente significativa entre uso de antibiótico até três meses e colonização por *S. pneumoniae* resistente aos três meses (p=0,59) ou aos seis meses (p=0,13).

DISCUSSÃO

Dentre as estratégias para diminuição da doença pneumocócica na infância, a única medida eficaz comprovada é a administração da vacina conjugada contra o *S. pneumoniae*.^{2,3,6,8,9,19}

O aleitamento materno exclusivo até os seis meses de idade foi o fator que mais contribuiu para evitar

a doença pneumocócica, que diminuiu cerca de sete vezes o risco da doença respiratória. A colonização nasofaríngea pelo *S. pneumoniae* foi um fator predisponente para o aparecimento de doença. A colonização da nasofaringe pelo *S. pneumoniae* precede a doença e intervenções que possam diminuir a colonização poderiam reduzir a chance da doença. Entretanto, em estudo realizado em Pittsburg (EUA), o uso do leite materno exclusivo não interferiu na colonização nasofaríngea por pneumococo.¹⁴

A vacinação materna durante a gestação poderia ser uma estratégia de prevenção. Entretanto, assim como em outras pesquisas,^{5,7,12,16} nosso estudo não encontrou proteção para colonização ou infecção com o uso da vacina em gestantes.

A resistência do *S. pneumoniae* à penicilina vem aumentando em todo o mundo, sendo a utilização de antibióticos o principal fator predisponente. Não encontramos relação estatisticamente significativa do uso de antibiótico até três meses e colonização por pneumococo resistente aos três ou aos seis meses.

O aleitamento materno exclusivo mostrou ser um fator para a redução da colonização e conseqüentemente diminuição da freqüência da doença pelo pneumococo nos primeiros seis meses de vida.

Tabela 2. Odds ratio e intervalos de confiança das variáveis explicativas no modelo de regressão logística múltipla entre crianças com diagnóstico de otite média aguda e pneumonia. São Paulo, SP, 2005-2006.

| Variável | OR | IC 95% |
|---|------|-------------|
| Criança < 5 anos no domicílio | 2,69 | 1,00; 7,27 |
| Colonização positiva aos 3 ou 6 meses | 2,79 | 1,00; 7,76 |
| Ausência de aleitamento materno exclusivo até 6 meses | 7,33 | 2,19; 24,51 |

REFERÊNCIAS

1. Berezin EN, Cardenuto MD, Otsuka M, Ferreira LL, Otsuka M, Guerra ML, et al. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in nasopharyngeal carriage and in invasive pneumococcal disease in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(7):643-44. DOI:10.1097/INF.0b013e3180616d0f
2. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):485-9. DOI:10.1097/01.inf.0000129685.04847.94
3. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(9):810-5. DOI:10.1097/00006454-200209000-00005
4. Bogaer D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(3):144-54. DOI:10.1016/S1473-3099(04)00938-7
5. Carvalho BT, Sampaio MMC, Sole D, Naspitz C, Leiva LE, Sorensen RU. Transplacental transmission of serotype-specific pneumococcal antibodies in Brazilian population. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999;6(1):50-4.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7 valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease- United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(36):893-7.
7. Chaithongwongwatthana S, Yamasmit W, Limpongsanurak S, Lumbiganon P, Desimone JA, Baxter J, et al. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD004903.
8. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis*. 2005;192(3):367-76. DOI:10.1086/431679
9. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344(6):403-9. DOI:10.1056/NEJM200102083440602
10. Ferreira LLM, Carvalho ES, Berezin EM, Brandileone MC. Colonização e resistência antimicrobiana e *Streptococcus pneumoniae* isolado em nasofaringe de crianças com rinfaringite aguda. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(3):227-34. DOI:10.1590/S0021-75572001000300014
11. Gray RM, Converse 3rd, GM Dillon Jr. HC. Epidemiologic studies of *S. pneumoniae* in infants acquisition carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis*. 1988;142(6):923-33.
12. Greenwood B. Maternal immunisation in developing countries. *Vaccine*. 2003;21(24):3436-41.
13. Jones VF, Harrison C, Stout GG, Hopkins J. Nasopharyngeal Colonization with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with prolonged vaccine dosing intervals. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11):969-73. DOI:10.1097/01.inf.0000187030.83080.8a
14. Kaleida P, Nativio GD, Chao H, Cowden NS. Prevalence of bacterial respiratory pathogens in the nasopharynx in breast-fed versus formula-fed infants. *J Clin Microbiol*. 1993;31(10):2674-8.
15. Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Rev Infect Dis*. 1981;3(2):246-53.
16. Lehmann D, Pomat WS, Combs B, Dyke T, Alpens MP. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the highland of Papua New Guinea. *Vaccine*. 2002;20(13-14):1837-45. DOI:10.1016/S0264-410X(02)00040-3
17. Lucarevski BR, Baldacci ER, Bricks LF, Bertoli CJ, Teixeira LM, Mendes CMF, et al. Colonização da orofaringe de crianças por *Streptococcus pneumoniae* em crianças de creche de Taubaté(SP): correlação entre os principais sorotipos e a vacina conjugada heptavalente. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(3):215-20. DOI:10.1590/S0021-75572003000300006
18. Mulholland K. Maternal immunization for the prevention of bacterial infection in young infants. *Vaccine*. 1998;16(14-15):1464-67. DOI:10.1016/S0264-410X(98)00109-1
19. O'Brien KL, Morilton 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
20. Raymond J, Le Thomas I, Moulin F, Commeau A, Gendret D, Berche P. Sequential colonization by *Streptococcus pneumoniae* of Health children living in an orphanage. *J Infect Dis*. 2000;181(6):1983-8. DOI:10.1086/315505
21. Rey LC, Wolf B, Moreira JLB, Verhoef J, Farhat CK. *S. pneumoniae* isolados da nasofaringe de crianças saudáveis e com pneumonia: taxa de colonização e suscetibilidade aos antimicrobianos. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(2):105-12. DOI:10.1590/S0021-75572002000200008
22. World Health Organization. Etiology and clinical signs of serious infections in young infants in developing countries: a WHO collaborative study. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(Suppl):561-9.