



# Deficiência específica de anticorpo antipolissacarídeo de pneumococo e resposta humoral a vacinas pneumocócicas: atualização em diagnóstico

*Specific anti-pneumococcal polysaccharide antibody deficiency and humoral response to pneumococcal vaccines: update on diagnosis*

**Bruno Acatauassú Paes Barreto, MD, PhD<sup>1</sup>; Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, MD, PhD<sup>2</sup>; Germana Pimentel Stefani, MD<sup>3</sup>; Herberto José Chong Neto, MD, PhD<sup>4</sup>; Joseane Chiabai, MD, MSc<sup>5</sup>; Maria Luiza Oliva Alonso, MD<sup>6</sup>; Neusa Falbo Wandalsen, MD, PhD<sup>7</sup>; Victor Nudelman, MD, PhD<sup>8</sup>**

## RESUMO

A deficiência específica de anticorpo antipolissacarídeo de pneumococo é o comprometimento da resposta IgG específica aos antígenos polissacarídeos do pneumococo e manifesta-se de maneira semelhante às outras deficiências de imunoglobulinas, com infecções recorrentes do trato respiratório. A prevalência é variável, entre 7 a 19%, representando no Brasil 8,7% dos casos de imunodeficiências. O diagnóstico funcional baseia-se na capacidade do organismo montar uma resposta imune constituída pela produção de anticorpos quando estimulado por antígenos polissacarídeos presentes na vacina pneumocócica polissacarídea pura. No estudo da resposta à vacina pneumocócica polissacarídea pura é necessário testar os sorotipos não comuns à vacina polissacarídea conjugada para determinar a resposta de anticorpos antipolissacarídeos sem a interferência de anticorpos antiproteínas advindos da vacina polissacarídea conjugada. São reconhecidos quatro diferentes fenótipos da doença, denominados memória, leve, moderada e grave. O objetivo do presente trabalho foi realizar revisão da literatura para verificar a epidemiologia, diagnóstico e fenótipos da deficiência específica de anticorpo antipolissacarídeo de pneumococo. Trata-se de revisão narrativa de artigos nos últimos 10 anos sobre a deficiência de anticorpo específica para o pneumococo. Concluímos que a deficiência específica de anticorpo antipolissacarídeo de pneumococo é frequente, com espectro laboratorial variável.

**Descritores:** Antígeno polissacarídeo, anticorpo específico, pneumococo.

## ABSTRACT

Specific anti-pneumococcal polysaccharide antibody deficiency is characterized by impairment of specific IgG response to pneumococcal polysaccharide antigens. Its clinical manifestation is similar to other immunoglobulin deficiencies, with recurrent infections of the respiratory tract. Prevalence is variable, ranging from 7 to 19%; in Brazil, it accounts for 8.7% of cases of immunodeficiencies. Diagnosis is based on the body's functional ability to mount an immune response including the production of antibodies after stimulation by polysaccharide antigens present in the pure pneumococcal polysaccharide vaccine. When studying responses to this vaccine, it is necessary to test serotypes other than those present in the pneumococcal conjugate vaccine, in order to determine the response of anti-polysaccharide antibodies not influenced by anti-protein antibodies originating from the conjugate vaccine. Four different phenotypes of the disease are known: memory, mild, moderate, and severe. The objective of the present study was to review the literature on the epidemiology, diagnosis, and phenotypes of specific anti-polysaccharide antibody deficiency. This narrative review includes papers published in the past 10 years on specific anti-pneumococcal polysaccharide antibody deficiency. We conclude that the condition is common, with a variable spectrum of laboratory findings.

**Keywords:** Polysaccharide antigen, specific antibody, pneumococcus.

1. Universidade do Estado do Pará.
2. Universidade Federal de Pernambuco.
3. Faculdade de Medicina Unievangélica, Anápolis, Goiás.
4. Universidade Federal do Paraná.
5. Universidade Federal do Espírito Santo.
6. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ) e Instituto Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.
7. Faculdade de Medicina do ABC.
8. Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP e Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo.

**Grupo de Assessoria em Alergia na Infância e na Adolescência da ASBAI.**

## Correspondência para:

Bruno Acatauassú Paes Barreto  
E-mail: brunopaesbarreto@terra.com.br

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 5/11/2013,  
aceito em 18/05/2014.

## EPIDEMIOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DE ANTICORPO ESPECÍFICA

Imunodeficiências primárias (IDP) representam um grupo de doenças com mais de 150 alterações hereditárias, que afetam o desenvolvimento do sistema imunológico, sua função, ou ambos<sup>1,2</sup>.

A incidência é amplamente variável, sendo de 1/250 entre as IDP mais comuns, até 1/ 1.000.000 para as formas mais raras<sup>3</sup>. Estima-se que seis milhões de pessoas são portadoras de alguma imunodeficiência primária, enquanto que somente 27.000 a 60.000 (0,45 a 1%) têm sido identificadas, de acordo com os registros nacionais e a rede de centros Jeffrey Modell<sup>4</sup>.

Deficiência específica de anticorpo antipolissacarídeo de pneumococo é o comprometimento da resposta de IgG específica aos antígenos polissacarídeos, estando a concentração de imunoglobulinas, subclasses de IgG e o número de células B normais, e manifesta-se de maneira semelhante às outras deficiências de imunoglobulinas, com infecções recorrentes do trato respiratório. Pode estar associada a outras IDP, como deficiência de subclasses de IgG, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome parcial de DiGeorge, síndrome de hiper-IgE, asplenia ou deficiência seletiva de IgA sem deficiência seletiva de IgG<sup>5,6</sup>.

A prevalência de deficiência específica de anticorpo antipolissacarídeo de pneumococo em crianças com infecções respiratórias recorrentes varia de 7 a 19%<sup>7-14</sup>.

No primeiro estudo realizado pelo *Latin American Group for Immunodeficiencies* (LAGID) em 1998, com a participação de 8 países e envolvimento de 1.428 indivíduos, 58% apresentaram deficiência de anticorpos e destes 2,4% tinham deficiência de anticorpo específico com concentrações normais de imunoglobulinas e de células B<sup>15</sup>.

Em 2007, o segundo relato do LAGID descreveu 3.321 pacientes de 12 países da América Latina com IDPs. Houve predomínio das deficiências de anticorpos (53,2%), seguida das imunodeficiências bem definidas (22,6%), imunodeficiências combinadas de células T e B (9,5%), desordens dos fagócitos (8,6%), disregulação imune (3,3%) e deficiências de complemento (2,8%)<sup>16</sup>. Neste estudo, dos 1.764 (53,2%) indivíduos com deficiências de anticorpos, setenta e quatro (4,2%) apresentaram deficiência de anticorpo específico. No Brasil, esta proporção atingiu 8,7%<sup>16</sup>.

## RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

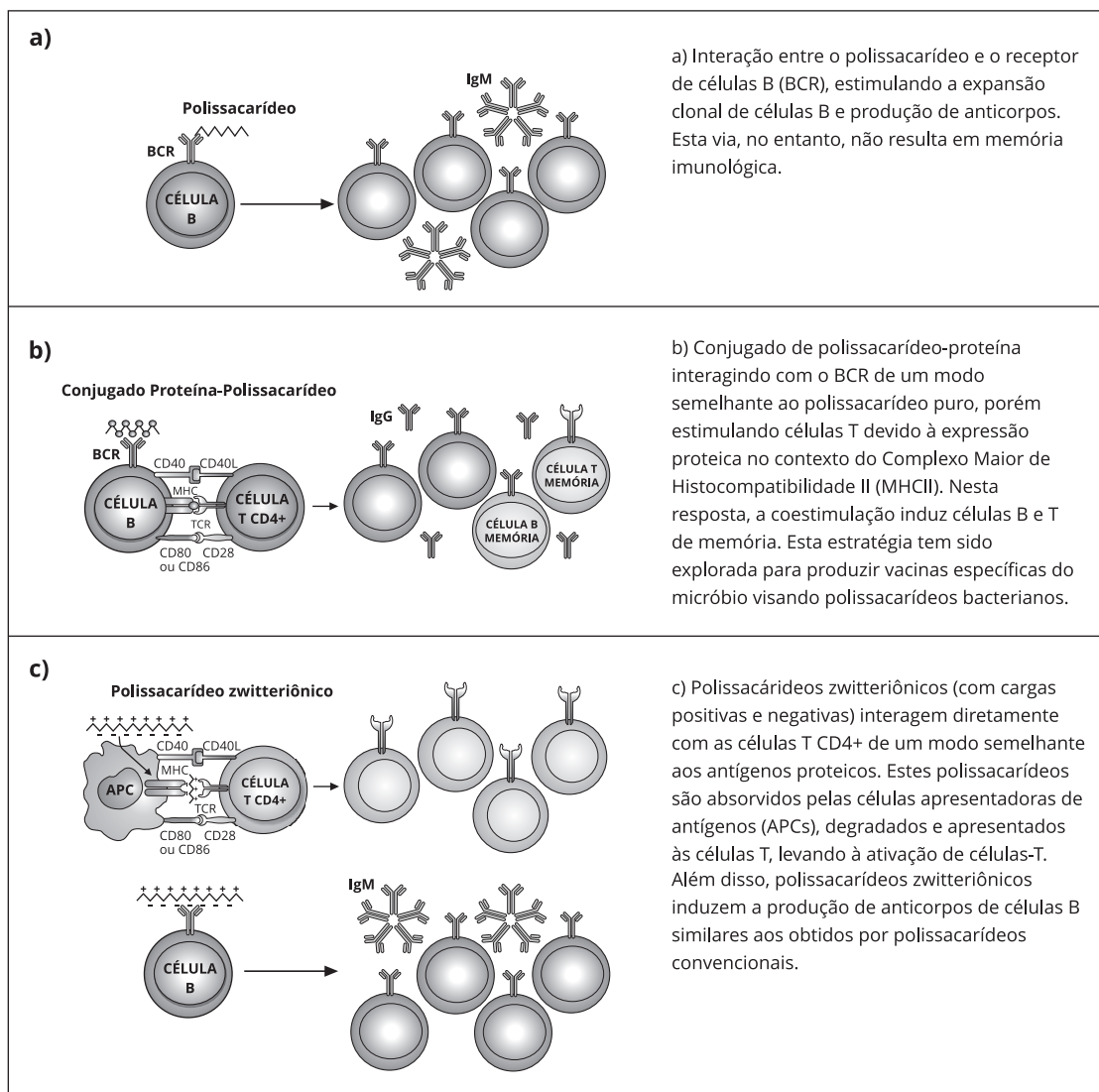
O *Streptococcus pneumoniae* é uma bactéria gram-positiva comensal comum da nasofaringe, colonizando, em média, até 50% dos lactentes e 20% dos adultos saudáveis<sup>17</sup>. O estado de portador, no entanto, repre-

senta o primeiro passo para a ocorrência de doença local (otite, sinusite e doença não-bacterêmica) ou sistêmica (doença bacterêmica, septicemia ou meningite). Os mecanismos geradores de doença incluem a inflamação aguda induzida pelos constituintes de sua parede celular (peptidoglicanas e ácido teicoico) e as ações das enzimas proteolíticas e exotoxinas<sup>18</sup>. A cápsula é o produto bacteriano que mais caracteriza a virulência, uma vez que é composta por polissacarídeos que inibem a fagocitose e o aprisionamento pelo muco<sup>19</sup>. O controle da colonização e a defesa durante a infecção invasiva envolvem os diversos mecanismos de resposta imunológica, incluindo complemento, fagocitose, anticorpos e células T efetoras.

O reconhecimento inicial do patógeno ocorre por receptores de reconhecimento padrão, tais como receptores transmembrana do tipo Toll (TLR2, TLR9 e TLR4), receptores citosólicos do tipo NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain receptors*), e sensores de DNA. Tais interações determinam a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\alpha/\beta$ , KC e MCP-1), que por sua vez irão recrutar e ativar neutrófilos e macrófagos, além de células dendríticas, e irão modular a imunidade adaptativa<sup>20,21</sup>. Na resposta imune inata, a ativação do sistema complemento e ligação às proteínas do surfactante têm ação fundamental, opsonizando o pneumococo e favorecendo a atuação dos fagócitos. A ativação da via clássica é a mais importante e ocorre por ação de anticorpos naturais IgM; por ligação direta ao C1q do complexo expresso na superfície de alguns macrófagos SIGN-R1/polissacarídeos ou de proteínas de fase aguda; além de anticorpos sorotipo-específicos IgG e IgM, produzidos posteriormente<sup>18</sup>.

Os anticorpos dirigidos contra o polissacarídeo capsular representam a principal forma de proteção contra doenças invasivas, e a Figura 1 mostra os mecanismos de ativação celular geradores de tais anticorpos. A expansão do linfócito B pode ocorrer após o reconhecimento direto do polissacarídeo pelo receptor de célula B (BCR), conhecida como resposta T-independente; após interação com célula T CD4 por estímulo do polissacarídeo conjugado a proteína; ou por estimulação direta T e B por polissacarídeos zwitteriônicos<sup>22</sup>.

Durante a infância, no entanto, a incidência de doenças pneumocócicas causadas pela ampla variedade de sorotipos declina anos antes da aquisição natural de anticorpos anticapsulares, sugerindo que outros mecanismos forneçam imunidade natural ao pneumococo, tais como anticorpos contra antígenos proteicos de superfície e células T CD4+ secretoras de IL-17 (Th17)<sup>23-25</sup>. As proteínas de superfície do pneumococo A e C, a pneumolisina (Ply), a neuraminidase A (NAmA) e antígeno de superfície de pneumococo A têm sido, inclusive, avaliados na composição de novas vacinas<sup>26</sup> (Figura 1).



Adaptado de Mazmanian SK & Kasper DL<sup>22</sup>.

**Figura 1** - Ativação de células T e B por polissacarídeos

### FISIOPATOLOGIA DA DEFICIÊNCIA ESPECÍFICA DE ANTICORPO ANTIPOLISSACARÍDEO DE PNEUMOCOCO

A avaliação da resposta imune adaptativa deve levar em consideração a imaturidade inerente ao período neonatal, tanto em relação à resposta humoral (anticorpos), quanto à celular e sua progressiva evolução durante a infância e adolescência, até a aquisição dos níveis de adulto. Há diferenças também qualitativas da resposta de anticorpos, dependendo da idade e do estímulo que desencadeou a resposta imune<sup>27,28</sup>.

A resposta humoral é iniciada pela ativação dos Linfócitos B, que então proliferam e se diferenciam em células B efetoras, os plasmócitos, cuja função principal

é a secreção de imunoglobulinas, e em células B de memória, o que requer uma adequada interação entre os linfócitos T e B.

As imunoglobulinas são glicoproteínas plasmáticas efetoras da resposta humoral, com função de anticorpo, caracterizando-se pela grande diversidade e alta especificidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que se utilize o termo “imunoglobulina” quando esta se encontra livre no plasma, em outros líquidos corpóreos ou em tecidos, ou ainda, como receptor de membrana de linfócito B (IgM, IgD). Quando a imunoglobulina se une ao antígeno, passa então a ser denominada “anticorpo”, exercendo suas diversas atividades biológicas, como neutralização de patógenos, opsonização, ativação de

complemento e citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC).

A imunidade humoral representa o principal mecanismo de defesa contra patógenos extracelulares, em especial bactérias encapsuladas como o *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, sendo frequentes infecções recorrentes sinopulmonares por estes microrganismos na presença de deficiência predominantemente de anticorpos<sup>5</sup>.

A resposta a antígenos proteicos é verificada através da titulação de anticorpos específicos a antígenos vacinais, aos quais o indivíduo já tenha sido sensibilizado, como tétano, difteria, sarampo, pólio e rubéola<sup>28</sup>. Sua avaliação está indicada quando há suspeita de imunodeficiência humoral, em particular quando há níveis de IgG normais ou próximos do normal, em pacientes com infecções recorrentes por bactérias extracelulares<sup>28</sup>.

Nas fases iniciais da investigação de um paciente com suspeita de IDP, não se deve aplicar vacinas de agentes vivos pelo risco de infecção grave pelo agente vacinal. Nestes casos, analisar a carteira de vacinação e avaliar a resposta vacinal daquelas vacinas recebidas anteriormente pela criança. Quando necessário, avaliar a resposta vacinal pré e pós-imunização ao toxoide tetânico e à toxina diftérica<sup>28,29</sup>.

Para avaliar a resposta anticórpica de pacientes em terapia de reposição com imunoglobulina, pode-se utilizar a resposta a neoantígenos (ex.: bacteriófago Phi X-174), disponível apenas em alguns centros especializados<sup>27,28</sup>.

A resposta a antígenos polissacarídeos é avaliada através da dosagem de anticorpos antipneumococos pré e pós-imunização com vacina polissacarídica não conjugada do *S. pneumoniae* e está indicada em pacientes maiores de 2 anos de idade com infecções sinopulmonares e níveis de imunoglobulinas normais ou perto do normal, com resposta positiva aos antígenos proteicos<sup>29</sup>.

Os lactentes abaixo de 2 anos são incapazes de responder aos antígenos polissacarídeos, aos quais são direcionados predominantemente anticorpos da subclasse IgG2.

### DIAGNÓSTICO FUNCIONAL DA DEFICIÊNCIA ESPECÍFICA DE ANTICORPO ANTIPNEUMOCOCO

O diagnóstico funcional baseia-se na capacidade do organismo em montar uma resposta imune constituída pela produção de anticorpos quando estimulado por antígenos polissacarídeos presentes na vacina pneumocócica polissacarídea pura (não conjugada) - VPP<sup>29</sup>. Casos de infecção natural por sorotipos específicos de pneumococos teoricamente também poderiam ser válidos para esse estudo, mas na maioria dos casos não há relato do sorotipo do pneumococo isolado e, quando disponível, dificilmente teríamos um número relevante

de sorotipos adquiridos por infecção natural e que poderiam ser investigados em substituição ao estímulo dos vários sorotipos contidos numa vacina. Por outro lado, a ausência de produção de anticorpos específicos frente a uma infecção natural por determinado sorotipo de pneumococo já configuraria uma imunodeficiência, ainda que de limitado espectro<sup>29</sup>.

Para o diagnóstico utiliza-se a vacina pneumocócica de polissacarídeos capsulares purificados e que em nosso meio é encontrada sob a forma de 23 sorotipos de pneumococos (Pneumovax 23®, MSD) com os seguintes sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, e 33F.

Para a interpretação da resposta imune, determinam-se os anticorpos sorotipo-específicos na circulação antes da aplicação da vacina e novamente 4 a 8 semanas após a vacinação. As determinações pré e pós-vacinais devem ser feitas preferencialmente no mesmo laboratório para evitar interferências analíticas, usando-se padrões internacionais recomendados pela OMS e os mesmos métodos para as determinações, p. ex., ELISA, com valores expressos em mcg/mL. Considera-se uma resposta satisfatória para determinado sorotipo de pneumococo quando um título protetor for atingido, isto é, maior ou igual a 1,3 mcg/mL, valor relacionado com imunoproteção e proteção contra infecção sistêmica e em mucosas<sup>29</sup>.

Procede-se com a vacinação caso os títulos iniciais sejam não protetores. Para a resposta vacinal ser considerada adequada, a presença de anticorpos protetores para os sorotipos testados deve estar dentro dos valores esperados para a idade. Valores normais para as diversas faixas etárias encontram-se em um número limitado de publicações. Em estudo em nosso meio, Barros-Nunes em 2000 encontrou resposta satisfatória para antígenos polissacarídeos da VPP em 40% de crianças saudáveis de 6 a 14 meses de idade, 63% de 15 a 23 meses, 37% de 24 a 47 meses, 60% de 48 a 71 meses, e acima de 80% para crianças com mais de 6 anos de idade. Na ocasião, definia-se como resposta imune satisfatória a obtenção de títulos protetores ou a proporção de elevação de 4 vezes entre os títulos pré-vacinais para pós-vacinais<sup>30</sup>.

O número de respostas a sorotipos de polissacarídeos necessários para configurar uma avaliação segura da resposta de anticorpos ainda não foi estabelecido, mas atualmente utilizam-se com maior frequência os seguintes critérios para tal resposta:

- em crianças de 2 a 6 anos, considera-se resposta satisfatória quando houver pelo menos 50% dos sorotipos testados com títulos protetores;
- Em crianças acima de 6 anos e adultos até 65 anos, considera-se resposta satisfatória quando houver pelo menos 70% dos sorotipos testados com títulos protetores.

Até pouco tempo atrás a proporção do título pós-vacinal para o título pré-vacinal também era considerada para avaliar a resposta à vacina, o que não é mais recomendado. Pacientes que já têm concentrações de anticorpos protetores e são vacinados (pela primeira vez ou não) possuem menos chance de apresentar um aumento significativo no título de anticorpos após a vacinação<sup>31</sup>.

Crianças menores de 2 anos ainda encontram-se em uma fase fisiológica de imaturidade imune com hiporesponsividade a antígenos polissacarídeos. Esses antígenos, por induzirem uma resposta de linfócitos B não dependente inicialmente da colaboração com linfócitos T, são chamados de antígenos T independentes. A colaboração posterior de linfócitos T ou de seus produtos pode aumentar a produção de anticorpos antipolissacarídeos e por isso esses antígenos são chamados de antígenos T independentes tipo II. Para contornar a hiporesponsividade fisiológica, conjuga-se o polissacarídeo (hapteno) a uma proteína (carreador) para produzir uma resposta T dependente, passando a ser eficiente para esses dois antígenos nessa faixa etária. O exemplo está na vacina pneumocócica conjugada que aplica-se em lactentes, com bons resultados protetores. No entanto, a determinação de anticorpos estimulados por essa vacina é entendida como uma resposta imune a antígenos tanto proteicos como polissacarídicos, isto é, não pura para polissacarídeos e por isso não indicada para o diagnóstico da deficiência funcional de anticorpos antipolissacarídeos. O uso da vacina pneumocócica polissacarídea pura (VPP) deve ser evitado no lactente que estiver sob esquema vacinal da vacina polissacarídea conjugada (VPC), pelo potencial de comprometer a resposta imune induzida por esta última. Assim, o diagnóstico funcional de déficit de anticorpos antipolissacarídeos seria aplicável para crianças maiores 2 anos e na prática, preferencialmente para aquelas que receberam o esquema de imunização com a vacina pneumocócica conjugada<sup>29</sup>.

Para o estudo da resposta à vacina VPP é necessário testar os sorotipos não comuns à vacina VPC para determinar a resposta de anticorpos antipolissacarídeos sem a interferência de anticorpos antiproteicos advindos da vacina VPC. Para tanto, deve-se contar com um painel laboratorial que inclua pelo menos 7 desses sorotipos que serão testados. Para crianças previamente imunizadas com a vacina VPC 10 valente, devemos testar a resposta à VPP através da determinação dos anticorpos para os sorotipos 2, 3, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 19A, 20, 22F e 33F. Para crianças previamente imunizadas com a vacina VPC 13 valente, devemos testar a resposta à VPP através da determinação dos anticorpos para os sorotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F e 33F (Tabelas 1 e 2). A vacinação com VPP em crianças previamente imunizadas com VPC pode induzir um

aumento nos níveis de anticorpos para os sorotipos contidos na VPC<sup>31</sup>.

Caso não ocorra uma resposta satisfatória à VPP, não se recomenda um reforço dessa vacina para o estudo da resposta vacinal na maioria desses pacientes, porque não há estudos sobre resposta normal a esse reforço, e geralmente os pacientes que mostraram resposta inicial insatisfatória também não respondem ao reforço vacinal com VPP<sup>32</sup>. No entanto, há duas exceções para essa situação:

- crianças de 2 a 5 anos que tiveram uma resposta insatisfatória inicial algumas vezes podem ter uma resposta melhor com um reforço 1 a 2 anos após a primeira dose, talvez por um retardo na maturidade da resposta imune;
- pacientes maiores de 5 anos com títulos pós-vacinais um pouco abaixo de níveis protetores e considerados sem outra alteração imunológica podem chegar a títulos protetores após o reforço com VPP<sup>29</sup>.

Alguns pacientes que inicialmente mostram uma resposta satisfatória à VPP podem apresentar uma queda progressiva nos títulos em 1 ano e voltar a ser suscetíveis à infecção por pneumococo. Nesses casos indica-se o seguimento da resposta de anticorpos em 6 a 12 meses após a vacina VPP.

A VPC pode ser administrada em pacientes que tiveram resposta insatisfatória à VPP. A resposta à VPC nesses pacientes sugere uma competência para responder a antígenos proteicos, permanecendo no entanto o diagnóstico de deficiência funcional de anticorpos antipolissacarídeos.

As vacinas pneumocócicas são geralmente bem toleradas, mas alguns pacientes podem ter hiperemia e edema no local da aplicação, além de febre por 1 a 2 dias após a administração; raramente ocorrem reações anafiláticas. Alguns pacientes com títulos prévios de anticorpos induzidos por vacinação pneumocócica prévia podem apresentar uma reação local acentuada. Nesses casos pode-se indicar o uso de anti-inflamatório não hormonal e compressas frias no local<sup>29</sup>.

### **DIFERENTES FENÓTIPOS DE RESPOSTA DEFICIENTE À VACINA POLISSACARÍDICA ANTIPNEUMOCÓCICA 23**

Recentemente quatro fenótipos foram sugeridos para caracterizar a resposta deficiente a antígenos polissacarídeos, após vacinação com pneumo23 (VPP23)<sup>29</sup> (Tabela 3):

- 1) *Fenótipo de memória*: os indivíduos têm uma resposta inicial adequada a VPP23 (> 50% de proteção para os sorotipos testados em crianças de 2 a 5 anos de idade e > 70% de proteção para indivíduos entre 6

e 65 anos) mas perdem esta resposta em 6 meses. Eles podem responder a uma segunda administração de VPP<sup>23</sup> após 1 ano.

- 2) *Fenótipo leve*: estes pacientes não geram títulos protetores ( $\geq 1.3 \mu\text{g/mL}$ ) a múltiplos sorotipos contidos na vacina ou são incapazes de aumentar os títulos em 2 vezes (em  $> 50\%$  dos sorotipos avaliados para crianças abaixo de 6 anos, e em  $> 70\%$  para indiví-

duos entre 6 e 65 anos), considerando que os títulos pré-vacinais são menores que  $4 \mu\text{g/mL}$ .

- 3) *Fenótipo moderado*: estes pacientes têm menos do que o número esperado de títulos protetores para os sorotipos testados (50% para crianças abaixo de 6 anos e 70% para pacientes entre 6 e 65 anos), mas demonstram títulos protetores ( $\geq 1,3 \mu\text{g/mL}$ ) a 3 sorotipos ou mais.

**Tabela 1 -** Sorotipos presentes (X) nas diferentes vacinas pneumocócicas

Sorotipos vacinais	Vacina pneumocócica			
	VPP-23	VPC-7	VPC-10	VPC-13
1	X		X	X
2	X			
3	X			X
4	X	X	X	X
5	X		X	X
6A				X
6B	X	X	X	X
7F	X		X	X
8	X			
9N	X			
9V	X	X	X	X
10A	X			
11A	X			
12F	X			
14	X	X	X	X
15B	X			
17F	X			
18C	X	X	X	X
19A	X			X
19F	X	X	X	X
20	X			
22F	X			
23F	X	X	X	X
33F	X			

VPP-23 = vacina pneumocócica pura 23 valente; VPC-7 = vacina pneumocócica conjugada 7 valente; VPC-10 = vacina pneumocócica conjugada 10 valente; VPC-13 = vacina pneumocócica conjugada 13 valente.

**Tabela 2 -** Avaliação da resposta à vacina pneumocócica pura (VPP) em pacientes previamente imunizados com vacinas conjugadas

Vacina conjugada	Sorotipos a serem testados contidos apenas na VPP
VPC 10 valente	Sorotipos 2, 3, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 19A, 20, 22F, 33F
VPC 13 valente	Sorotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F

**Tabela 3 -** Resumo dos fenótipos de resposta deficiente a vacina pneumocócica pura 23 (VPP23)

Fenótipo	Resposta em < 6 anos	Resposta em > 6 anos	Observações
Grave	≤ 2 sorotipos ≥ 1,3 µg/mL	≤ 2 sorotipos ≥ 1,3 µg/mL	Títulos protetores presentes < 2 µg/mL
Moderado	< 50% sorotipos testados são ≥ 1,3 µg/mL	< 70% sorotipos testados são ≥ 1,3 µg/mL	Títulos protetores presentes a ≥ 3 sorotipos
Leve	Falham em aumentar os títulos em 2 vezes em 50% dos sorotipos testados	Falham em aumentar os títulos em 2 vezes em 70% dos sorotipos testados	O aumento em 2 vezes considera títulos pré-vacinais < 4 µg/mL
Memória	Perda da resposta em 6 meses	Perda da resposta em 6 meses	Resposta inicial adequada

4) *Fenótipo grave*: estes pacientes não têm mais que 2 sorotipos com títulos protetores e, os títulos, quando presentes, tendem a ser baixos (< 1,3-2,0 µg/mL).

Estes fenótipos representam o consenso de um grupo de trabalho, porém mais pesquisas devem ser feitas para melhoria deste guia. Importante ressaltar também que a correlação clínica é essencial para validar a avaliação e que, nestes casos, todas as imunoglobulinas, incluindo subclasses de IgG, devem estar dentro dos limites de normalidade.

Nos últimos anos, no entanto, com a introdução das vacinas conjugadas ao calendário vacinal básico oferecido pelo Ministério da Saúde, esta avaliação deve ser feita com cautela, procurando-se caracterizar a resposta deficiente a antígenos polissacarídeos pela avaliação de anticorpos a sorotipos que não estão presentes na vacina conjugada.

A resposta aos polissacarídeos conjugados também tem sido avaliada e identificada como deficiente em alguns indivíduos, configurando uma síndrome de deficiência de anticorpos aos polissacarídeos conjugados. Neste fenótipo a resposta está normal em apenas 1 ou 2 dos sorotipos testados (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)<sup>5</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:1-26.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S182-94.
- Condino-Neto A, Franco JL, Trujillo-Vargas C, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, Rodriguez-Quiroz F, et al. Critical issues and needs in management of primary immunodeficiency diseases in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:45-51.
- Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33:1-7.
- Leiva LE, Monjure H, Sorensen RU. Recurrent respiratory infections, specific antibody deficiencies, and memory B cells. *J Clin Immunol*. 2013;33(Suppl 1):S57-61.
- Knutsen AP. Patients with IgG subclass and/or selective antibody deficiency to polysaccharide antigens: initiation of a controlled clinical trial of intravenous immune globulin. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(4 Pt 2):640-5.
- Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CM, Toledo-Barros M, Dorna MB, et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol*. 2013;33:716-24.
- Boyle RJ, Le C, Balloch A, Tang M. The clinical syndrome of antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol*. 2006;146:486-92.
- Sanders L, Rijkers G, Kuis W, et al. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:110-19.
- Epstein M, Gruskay F. Selective deficiency in pneumococcal anti-body response in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75:125-31.
- Tuerlinckx D, Vermeulen F, Pékus V, et al. Optimal assessment of the ability of children with recurrent respiratory tract infections to produce anti-polysaccharide antibodies. *Clin Exp Immunol*. 2007;149:295-302.
- Jeurissen A, Moens L, Raes M, et al. Laboratory diagnosis of specific antibody deficiency to pneumococcal capsular polysaccharide antigens. *Clin Chem*. 2007;53:505-10.
- Bossuyt X, Moens L, van Hoeyveld E, et al. Coexistence of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections. *Clin Chem*. 2007;53:124-30.
- Borgers H, Moens L, Picard C, et al. Laboratory diagnosis of specific antibody deficiency to pneumococcal capsular polysaccharide antigens by multiplex bead assay. *Clin Immunol*. 2010;134:198-205.
- Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, Luigi MC, Olarte DG, Madrigal OP, Perez RB, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: First Report from Eight Countries Participating in the LAGID. *J Clin Immunol*. 1998;18:161-6.

16. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency disease in Latin America: the second report of the LAGID directory. *J Clin Immunol.* 2007;27:101-8.
17. Ferreira LMM, Carvalho ES, Berezin EM, Brandileone MC. Colonização e resistência antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* isolado em nasofaringe de crianças com rinfaringite aguda. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77:227-34.
18. Paterson GK, Orihuela CJ. Pneumococci: immunology of the innate host response. *Respirology.* 2010;15:1057-63.
19. Hyams C, Camberlein E, Cohen JM, Bax K, Brown JS. The *Streptococcus pneumoniae* capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. *Infect Immun.* 2010;78:704-15.
20. Koppe U, Suttorp N, Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cell Microbiol.* 2012;14:460-6.
21. Paterson GK, Mitchell TJ. Innate immunity and the pneumococcus. *Microbiology* 2006;152:258-93.
22. Mazmanian SK, Kasper DL. The love-hate relationship between bacterial polysaccharides and the host immune system. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:849-58.
23. Lipsitch M, Whitney CG, Zell E, Kajjalainen T, Dagan R, Malley R. Are anticapsular antibodies the primary mechanism of protection against invasive pneumococcal disease? *PLoS Med.* 2005;2:e15.
24. Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. *J Mol Med (Berl).* 2010;88:135-42.
25. Olliver M, Hiew J, Mellroth P, Henriques-Normark B, Bergman P. Human Monocytes Promote Th1 and Th17 Responses to *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun.* 2011;79:4210-7.
26. Goulart C, da Silva TR, Rodriguez D, Politano WR, Leite LC, Darrieux M. Characterization of protective immune responses induced by pneumococcal surface protein A in fusion with pneumolysin derivatives. *PLoS One.* 2013;8(3):e59605.
27. Ouricuri A, Grumach AS. Imunodeficiências: Diagnóstico. In: Solé D, Bernd LAG, Filho, NAR, eds. *Tratado de Alergia e Imunologia Clínica.* Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2011. p. 463-75.
28. Oliveira JB, Fleisher TA. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2 Suppl 2):S297-305.
29. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:S1-24.
30. Barros-Nunes P, Costa-Carvalho BT, Carneiro-Sampaio MMS, et al. Antibody responses to pneumococcal immunization in healthy Brazilian children is higher in 1 1/2-to-2-year olds than in 2-to-4-year olds. *J Allergy Clin Immunology.* 1999;103:S200-200.
31. Sorensen RU, Paris K. Assessing the immunologic response to vaccination. In: UpToDate, Stiehm ER (ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
32. Segundo GRS, Fernandes KP. Deficiência de anticorpos antipolissacarídicos: relato de casos. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2009;32:194-8.