

## UTILIZAÇÃO DAS DIFERENTES VACINAS PNEUMOCÓCICAS CONJUGADAS

### NORMATIZAÇÃO CONJUNTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP) E ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES (SBI<sub>m</sub>) PARA USO PRÁTICO

A vacina pneumocócica conjugada 7-valente (VPC7) está licenciada no país desde 2002 e seu uso em crianças vem sendo preconizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e pela Associação Brasileira de Imunizações (SBI<sub>m</sub>).

Até recentemente a vacinação de crianças contra a doença pneumocócica no Brasil estava disponível somente em clínicas privadas de imunização e nos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIEs) do Programa Nacional de Imunizações (PNI). A partir de 2010 a vacina conjugada pneumocócica 10-valente (VPC10) foi incluída no calendário de vacinação da criança do PNI.

A imunidade coletiva (ou de rebanho) obtida com o uso generalizado da vacina na população é de importância fundamental para a efetividade final da vacina. Em populações com baixas coberturas vacinais, a efetividade passa a ser quase inexistente.

A inclusão de uma vacina pneumocócica conjugada no Calendário de Vacinação da Criança do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil traz expectativa de redução do número de casos da doença e da morbidade e mortalidade associadas a ela em nosso país.

A vacina pneumocócica conjugada introduzida no calendário do PNI foi a VPC10, que utiliza em oito de seus polissacárides a proteína D do *Haemophilus* não tipável como carreador. Face ao licenciamento de novas vacinas conjugadas contra o pneumococo e a possibilidade de intercambiá-las no calendário infantil, o Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) em conjunto com a Associação Brasileira de Imunizações (SBI<sub>m</sub>) elaboraram o presente documento, com a finalidade de estabelecer uma orientação quanto ao uso dessas vacinas.

#### **1) Qual a importância de se vacinar precocemente o lactente contra as doenças pneumocócicas?**

As doenças invasivas causadas pelo pneumococo (meningite, sepse e pneumonia) são mais frequentes nos extremos das idades. Lactentes jovens no primeiro ano de vida apresentam elevado coeficiente de incidência dessas infecções. Estudo de impacto da doença realizado em Goiânia mostrou um coeficiente de

incidência para doença pneumocócica invasiva de 30 /100.000 em menores de 6 meses e 114/100.000 entre 6 e 12 meses. Em estudo que avaliou a ocorrência de meningites bacterianas em São Paulo, demonstrou-se alta frequência de doença pneumocócica em crianças com menos de 6 meses de vida. Dados de vigilância de meningites bacterianas do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) do Estado de São Paulo também evidenciaram predominância da doença pneumocócica nas faixas de idade mais baixas (coeficiente de 29/100.000). A imunização contra a doença pneumocócica deve ser iniciada precocemente, a partir de dois meses de idade, uma vez que grande porcentagem dos casos se concentra nessa faixa de idade, com alta taxa de letalidade (35%).

**2) Após o sucesso demonstrado pela vacina conjugada 7-valente (VPC7) na prevenção da doença pneumocócica invasiva, houve o licenciamento de novas vacinas pneumocócicas conjugadas contendo número maior de sorotipos. Quais os sorotipos incluídos nas novas vacinas?**

Como a imunidade dirigida contra o pneumococo é específica para cada um de seus sorotipos, a inclusão de diferentes sorotipos em vacinas multivalentes tem como objetivo ampliar a cobertura das mesmas contra as infecções pneumocócicas em diferentes regiões do planeta. Os sorotipos mais prevalentes podem variar não só geograficamente, mas também em relação a tempo, idade, tipo de infecção e resistência aos diferentes antimicrobianos. A inclusão de novos sorotipos visa ampliar o espectro de cobertura da vacina e reduzir a morbidade e a mortalidade pela doença pneumocócica.

Os sorotipos presentes nas vacinas são:

**I. Vacina 7V, conjugada ao toxóide diftérico CRM 197 (VPC7):**

sorotipos: 4, 6B, 9V, 14,18C, 19F, 23F

Desses sorotipos os mais importantes no Brasil são o sorotipo 14 que é o mais prevalente, responsável por cerca de 30% das infecções invasivas em pediatria e o sorotipo 6B, o segundo mais freqüente na população pediátrica.

**II. Vacina 10V, conjugada à proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável (HiNT) em 8 sorotipos e aos toxóides tetânico e diftérico nos demais (VPC10):**

Contém, além dos sete sorotipos incluídos na vacina 7V, mais 3 sorotipos: 1 e 5, que no Brasil são importantes agentes de doença pneumocócica, particularmente de pneumonias em crianças com mais de um ano de idade, e o sorotipo 7F. A utilização da proteína D como carreador proteico traz a possibilidade de ampliação da efetividade da vacina contra otite média, já que o HiNT é um dos principais agentes causadores dessa enfermidade.

**III. Vacina 13V, conjugada ao toxóide diftérico CRM 197 (VPC13):** inclui além dos 10 sorotipos presentes na VPC10, os sorotipos 3, 6 A e 19 A, que se tornaram importantes em diversos países no decorrer dos últimos anos.

### **3) Quais os critérios para licenciamento de novas vacinas antipneumocócicas conjugadas?**

Após o licenciamento e utilização rotineira da VPC7, foi demonstrada, nos diferentes países que passaram a utilizá-la, uma expressiva redução do impacto da doença, não só na população vacinada, mas também em diferentes faixas etárias não contempladas pela vacinação, revelando o grande potencial dessa vacina induzir imunidade coletiva, através da redução do estado de portador nasofaríngeo dos sorotipos de pneumococos incluídos na vacina. Para licenciamento de novas vacinas conjugadas contra o pneumococo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu critérios de segurança, de não interferência com outras vacinas do calendário e de imunogenicidade, com base na comparação de níveis de anticorpos induzidos e sua funcionalidade, ou seja, novas vacinas devem cumprir critérios de não inferioridade em relação à VPC7. O nível sérico de anticorpos necessários para conferir proteção é de no mínimo 0.35mcg/ml. Além destes parâmetros, há necessidade de demonstração de memória imunológica.

Em seus estudos de licenciamento, as duas novas vacinas cumpriram satisfatoriamente todos estes critérios de segurança, não interferência e parâmetros indiretos de proteção, tanto para os sorotipos comuns quanto para os novos sorotipos, o que permite extrapolar sua eficácia protetora e antecipar um papel importante no controle da infecção pneumocócica.

Com a disponibilidade das novas vacinas, é necessário definir as estratégias de transição, particularmente para pacientes que receberam doses prévias de vacinas antipneumocócicas conjugadas.

**4) Quais as diferenças nos esquemas posológicos da VPC10 e VPC 13?**

Essas duas vacinas estão licenciadas no mesmo esquema primário, com três doses no primeiro ano de vida, aos dois, quatro e seis meses de idade, e uma dose de reforço no segundo ano de vida, a fim de se obter proteção duradoura. Se por ventura o esquema for iniciado no segundo semestre de vida, aplicam-se duas doses com intervalo de dois meses ainda no primeiro ano e uma dose de reforço depois de completados 12 meses de vida; se o esquema for iniciado após a idade de 12 meses, deverão ser administradas duas doses com intervalo mínimo de dois meses.

A VPC10 está licenciada para uso em crianças até a idade de 23 meses e a VPC13 para crianças até o sexto aniversário.

Para crianças maiores de 24 meses utiliza-se o esquema de dose única da vacina VPC13, exceto em indivíduos imunocomprometidos que devem receber duas doses com intervalo de dois meses entre elas.

**5) Deve-se respeitar algum intervalo entre as vacinas pneumocócicas conjugadas e alguma outra do calendário vacinal da criança?**

Todas as vacinas pneumocócicas conjugadas licenciadas foram avaliadas e demonstraram não interferir na resposta imune de nenhuma outra vacina do calendário pediátrico. Portanto não se deve estabelecer intervalos entre as vacinas do calendário infantil e as diferentes vacinas conjugadas pneumocócicas conjugadas.

**6) As diferentes vacinas pneumocócicas conjugadas podem ser intercambiadas?**

Em relação ao intercâmbio entre as diferentes vacinas pneumocócicas conjugadas, são poucas as situações já estudadas: utilização da VPC10 como reforço de quem recebeu a VPC7 na imunização primária; VPC13 em qualquer ponto da imunização primária iniciada com VPC7, ou ainda como dose de reforço para quem recebeu VPC7 na imunização primária, sendo que em todas estas situações foi demonstrada a segurança e o não prejuízo da imunogenicidade ao intercambiarmos estas vacinas.

A possibilidade de se utilizar qualquer outro esquema de intercambio carece de estudos controlados de imunogenicidade e segurança.

Consideramos, porém, aceitável qualquer intercambio entre as diferentes vacinas disponíveis, nas seguintes situações:

- quando não se conhece a vacina aplicada em doses anteriores
- caso não haja disponibilidade no momento de um produto
- quando se deseja obter ampliação do espectro de proteção

Salientamos que esta recomendação é baseada somente em evidências acumuladas com outras vacinas conjugadas (meningococo C e Hib), com diferentes carreadores, e que novos estudos são necessários para uma melhor avaliação da resposta imune em diferentes esquemas.

Lembramos, ainda, que na rede pública a VPC10 é a única vacina pneumocócica conjugada disponível, estando indicada no PNI para crianças de 2 a 23 meses e nos CRIES para crianças de grupos de risco de 2 meses a 5 anos.

Nos serviços privados de imunização estão disponíveis as vacinas VPC10 e VPC13, sendo que a VPC10 está licenciada para crianças de 2 a 23 meses de idade e a VPC13 está licenciada para crianças de 2 meses a 5 anos e 11 meses de idade.

**7) Crianças que já completaram o esquema vacinal com a VPC7 ou a VPC10 podem receber a VPC10 ou a VPC13?**

Sim. Para complementar o esquema vacinal realizado, e conferir imunidade para os 3 ou 6 sorotipos adicionais, é recomendável a imunização com a VPC10 ou VPC13, respectivamente, desde que se respeite um intervalo mínimo de 2 meses após a última dose da vacina recebida previamente e as faixas etárias licenciadas.

**8) As VPC10 e VPC13 são seguras?**

Os estudos para o licenciamento das vacinas conjugadas VPC10 e VPC13 revelaram excelente perfil de segurança, com eventos adversos leves e transitórios. As reações locais mais comuns são dor, inchaço e vermelhidão. Sintomas sistêmicos, tais como irritabilidade, choro e febre, podem ocorrer, porém costumam ser de curta duração.

**9) Há interferência na resposta imune das vacinas pneumocócicas com o uso de antitérmicos?**

Recentes estudos demonstraram interferência negativa na resposta imune às vacinas contra sorotipos de pneumococo, poliovírus, bacilo diftérico, *Bordetella*

*pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b e outras vacinas, com o uso profilático de paracetamol. Admite-se que esse efeito seja devido à ação antiinflamatória do paracetamol. Como o mecanismo de ação dos demais antitérmicos é o mesmo, recomenda-se a não utilização profilática desses medicamentos por ocasião da aplicação de vacinas, exceto em situações especiais, tal como a existência de histórico de convulsão febril, embora não se conheça o verdadeiro significado dessa menor imunogenicidade. O uso terapêutico do paracetamol, ou seja, após o aparecimento da febre, está mantido.

**OBSERVAÇÃO FINAL: Esse documento será revisto à medida que novas evidências forem publicadas.**