

POSICIONAMENTO CONJUNTO – SPSP/SBIm-SP

LIBERAÇÃO TEMPORÁRIA DO USO DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE PARA A DOSE DE REFORÇO NA ROTINA PEDIÁTRICA NO ESTADO DE SÃO PAULO

Autores: Daniel Jarovsky

Eitan Naaman Berezin

Revisores: Marco Aurelio Palazzi Sáfadi

Melissa Palmieri

Renato de Avila Kfouri

Silvia Bardella Marano

INTRODUÇÃO

Streptococcus pneumoniae (pneumococo) é uma das principais bactérias causadoras de doenças invasivas graves (DPI), como pneumonia bacterêmica, bacteremia e meningite em crianças pequenas em todo o mundo. O pneumococo é classificado em sorotipos, com base na composição de sua cápsula polissacarídica externa: existem mais de 95 sorotipos conhecidos cuja prevalência varia de acordo com a região geográfica e faixa etária. Esses diferentes sorotipos têm potencial variado para causar doenças, sendo que relativamente poucos estão associados a doenças graves em crianças.

A vacinação infantil é considerada a forma mais eficaz de prevenir infecções pneumocócicas e de reduzir a carga da doença, mortalidade e sequelas na população infantil (i.e., proteção direta) e adulta (i.e., proteção indireta – também conhecida como efeito indireto ou efeito rebanho). As vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) são altamente eficazes na prevenção de formas invasivas e doenças de mucosas, e também na prevenção de nova aquisição de sorotipos vacinais na nasofaringe. Consequentemente, a inclusão das VPC nos programas de imunização de rotina de vários países reduziu substancialmente a carga de DPI e modificou o cenário epidemiológico dos sorotipos deste patógeno. Considerando as diversas incorporações e modificações nos prazos de uso da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) nos últimos 2 anos, faremos uma breve análise das VPC disponíveis, de suas principais diferenças e das recentes expansões de uso no Programa Nacional de Imunizações do Brasil (PNI).

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA NO BRASIL

A escolha da vacina pneumocócica adequada deve se basear, entre outros fatores, na prevalência local e regional de sorotipos e padrões de resistência antimicrobiana. Após 10 anos de introdução do VPC10 no Brasil, foi evidenciado uma importante redução de casos de doença pneumocócica causada pelos sorotipos vacinais, alterando o quadro epidemiológico da distribuição dos sorotipos. Vários países latino-americanos que incorporaram a VPC10 em seus PNI pediátricos (Brasil, Chile, Paraguai, Peru e Colômbia) têm experimentado posteriormente aumento de casos causados por sorotipos não contemplados na vacina, principalmente os sorotipos 19A e 6C.

A carga da doença causada pelo sorotipo 19A é particularmente preocupante uma vez que está associada à expansão de um complexo clonal de natureza invasiva e elevadas taxas de resistência aos antibióticos. No Brasil, em 2018, aproximadamente 52,3% dos casos reportados foram atribuídos aos sorotipos 3, 6A e 19A, sendo que 40% de todos os casos de DPI registrados em crianças menores de 5 anos foram causados pelo sorotipo 19A.

Nesse cenário, alguns benefícios obtidos após diversos anos de vacinação com a VPC10 podem ser contrabalançados pelo aumento das taxas de doenças e resistência antimicrobiana causadas pelos sorotipos não-vacinais. Assim, com este aumento de carga atribuível ao sorotipo 19A, a vacina VPC13 pode trazer benefícios clínicos e econômicos adicionais sobre a VPC10.

AS VACINAS PNEUMOCÓCICAS CONJUGADAS: UM BREVE RESUMO

Desde a introdução da primeira VPC em 2000, a incidência de doenças invasivas e não invasivas causadas pelos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* contemplados na vacina diminuíram drasticamente em todo o mundo. A primeira vacina conjugada incluía os polissacarídeos capsulares dos sete sorotipos pneumocócicos mais frequentes nos Estados Unidos no momento de seu licenciamento (VPC7). No entanto, um pequeno, mas significativo aumento das infecções causadas por sorotipos não-VPC7 – notadamente o sorotipo 19A –, ocorreu em vários países, limitando o impacto desta vacina.

Para conter o aumento de infecções por sorotipos não-vacinais e ampliar o espectro de cobertura contra outros sorotipos antes não prevalentes, as VPC de 2ª geração com valências estendidas se tornaram disponíveis desde 2009 e substituíram a VPC7. Desde 2010, três novas vacinas pneumocócicas foram pré-qualificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para imunizar crianças contra a doença pneumocócica:

- Vacina conjugada 10-valente - Synflorix® (GSK): pré-qualificada em 2009 para uso em crianças a partir de 6 semanas de vida até os 7 anos de idade.
- Vacina conjugada 13-valente - Prevenar13® (Pfizer): pré-qualificada em 2009 para uso em crianças a partir de 6 semanas de vida, sem limite superior de idade.
- Vacina conjugada 10-valente - Pneumosil® (*Serum Institute of India*): pré-qualificada em 2020 para uso em crianças a partir de 6 semanas de vida até os 2 anos de idade, até o momento indisponível no Brasil. É diferente da VPC10, atualmente em uso no nosso país, na qual foram incluídos os sorotipos 6A e 19A.

Outras vacinas pneumocócicas conjugadas de valência ainda maior – uma 15-valente e outra 20-valente – estarão disponíveis em breve e contêm vários dos novos sorotipos emergentes que causam doença invasiva globalmente (Figura 1).

Tipo	Nome comercial	Fabricante	COMPOSIÇÃO DE SOROTIPOS NAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS																							
			4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20F	
VPC7	Prevenar-7®	Pfizer	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F														
VPC10	Synflorix®	GSK	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F														
VPC10	Pneumosil®	Serum Institute of India		6B	9V	14		19F	23F	1	5	6A	7F	19A												
VPC13	Prevenar-13®	Pfizer	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A											
VPC15		MSD	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B				
VPC20		Pfizer	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20F
VPP23	Pneumovax®	MSD	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5		7F	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20F

Figura 1 – Sorotipos contemplados nas vacinas pneumocócicas atuais e em desenvolvimento; VPC: vacina pneumocócica conjugada, VPP: vacina pneumocócica polissacarídica.

Fonte: elaborada pelos autores

Diversos estudos demonstraram que tanto a VPC10 quanto a VPC13 induzem anticorpos contra os sorotipos comuns entre as duas vacinas, são muito eficazes na prevenção de doenças pneumocócicas e apresentaram características e impactos gerais grosseiramente semelhantes, com algumas diferenças específicas pontuais. Embora existam pequenas diferenças na resposta de anticorpos entre os dois produtos, para alguns sorotipos específicos, VPC10 e VPC13 têm imunogenicidade comparável, embora não idêntica. Além dessas diferenças intrínsecas aos imunobiológicos, uma revisão sistemática recente e uma metanálise mostraram uma significativa variação regional de resposta imune a essas duas VPC.

CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA DAS VACINAS PNEUMOCÓCICAS CONJUGADAS

No Brasil, a VPC7 esteve disponível de 2002 a 2010 para crianças menores de 5 anos com alto risco de doença pneumocócica, mas com uma cobertura bastante reduzida. Em 2010, a VPC10 foi introduzida universalmente para todas as crianças de 0 a 2 anos de idade com um esquema de 3 doses no esquema primário e um reforço (*booster*) entre 12 e 18 meses (esquema 3+1), sendo posteriormente alterado para um esquema 2+1, em 2016.

Mais recentemente, em setembro de 2019, a VPC13 foi incorporada ao PNI brasileiro (para administração exclusiva nos Centro de Referências para Imunobiológicos Especiais - CRIE) aos pacientes maiores de 5 anos de idade e com as seguintes condições de alto risco, independentemente de haver recebido anteriormente alguma dose da VPC10:

- Pessoas vivendo com HIV/Aids;
- Transplantados de células-tronco hematopoiéticas;
- Transplantados de órgãos sólidos;
- Paciente oncológicos.

Em sua 1^a atualização de janeiro/2021, com o principal objetivo de otimizar o uso das doses de VPC13 disponíveis (cuja validade expira em fevereiro de 2022), o Ministério da Saúde (MS) expandiu a indicação da VPC13, **em caráter temporário**, para indivíduos que não receberam uma vacina pneumocócica conjugada previamente na vigência das seguintes condições clínicas:

- Imunodeficiência congênita, devido à doença de base ou imunodepressão terapêutica;
- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;

- Pneumopatias crônicas (incluindo asma persistente moderada ou grave e fibrose cística);
- Cardiopatias crônicas;
- Portadores de implante coclear.

Já na 2^a atualização de maio/2021, o MS prorrogou temporariamente o prazo de utilização deste imunobiológico até agosto/2021 – e novamente prorrogado para novembro/2021 na 3^a atualização do documento –, além da inclusão de novos grupos a serem contemplados com a VPC13:

- Fístula liquórica e derivação ventrículo-peritoneal (DVP);
- Nefropatias crônicas/hemodiálise/síndrome nefrótica;
- Hepatopatias crônicas;
- Doenças neurológicas crônicas incapacitantes;
- Trissomias;
- Diabetes *mellitus*;
- Doenças de depósito.

Finalmente, em **08 de novembro de 2021**, o Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo (CVE/SP) passou a **recomendar a aplicação da VPC13 na rotina, em crianças de 12 meses de idade em substituição ao reforço da VPC10**, em continuidade ao processo de otimização do uso das doses de VPC13 disponíveis. O uso temporário deste imunobiológico é recomendado até 31/03/2022 ou enquanto durarem os estoques. A VPC13 poderá ser administrada em crianças com até 4 anos, 11 meses e 29 dias no dia da vacinação que, por algum motivo de atraso, ainda não receberam a dose de reforço com VPC10 recomendada no segundo ano de vida.

INTERCAMBIALIDADE DE VACINAS PNEUMOCÓCICAS

Até o momento, não existe uma preferência por uma VPC específica por parte da OMS, o que permite que os países escolham um determinado produto baseado em considerações epidemiológicas, econômicas e programáticas locais. Vários países mudaram da VPC13 para VPC10 (ou vice-versa) em seus programas de imunização infantil, enquanto outros consideraram a troca entre VPC como parte de seu programa de imunização com base na vigilância epidemiológica local, entre outros aspectos. Entretanto, é importante salientar que VPC10 e VPC13 são produtos que diferem não apenas no número de sorotipos que contêm, mas também na quantidade de antígeno capsular polissacarídeo de cada sorotipo, as proteínas carreadoras a que esses antígenos são conjugados e o método utilizado para sua conjugação.

Apesar da vasta experiência e publicações sobre imunogenicidade, segurança, eficácia e efetividade destas duas vacinas, poucos são os estudos que avaliam intercambialidade entre VPC10 e VPC13. Neste contexto, os respectivos fabricantes recomendam que as crianças que recebam a primeira dose de uma das vacinas devem completar o esquema de imunização com a mesma vacina.

No entanto, em uma recente atualização de sua recomendação, a OMS recomenda de forma muito específica que, caso não seja possível, o outro produto deve ser usado para completar o esquema de vacinação. Uma revisão sistemática sobre intercambialidade entre as VPC para uso pediátrico identificou quatro ensaios clínicos que avaliaram esquemas vacinais mistos. Tanto a troca da VPC10 por

VPC13 na dose de reforço do 2º ano de vida (*booster*) quanto a troca da VPC13 por VPC10 durante a imunização primária (*priming*) ou na dose de reforço são igualmente imunogênicos e sem preocupações com a segurança.

Um estudo realizado na República Tcheca e Eslováquia, em que se avaliou a intercambialidade das VPC10 e VPC13, demonstrou boa imunogenicidade para os sorotipos incluídos na VPC13 e não incluídos na VPC10, quando se utilizou duas ou três doses da VPC10 no esquema primário e uma dose da VPC13 aos 12 meses de idade.

Um estudo recente de Leach *et al.* avaliou a resposta imune nos primeiros meses de vida com um esquema de vacinação primário misto com 4 doses (3 doses de VPC10 + 1 dose de VPC13) em comparação a um esquema de vacinação primário de 3 doses de VPC13, sem dose de reforço (*booster*). A imunogenicidade contra os sorotipos 3, 6A e 19A ao final do esquema não foi significativamente menor no grupo misto em comparação ao grupo que recebeu as 3 doses de VPC13. Curiosamente, verificou-se uma imunogenicidade mais ampla no grupo misto, além de ser o único grupo a fornecer imunogenicidade adequada contra o sorotipo 3. Apesar deste estudo não avaliar o uso de esquemas combinados na dose de reforço (como recomendado pelo CVE-SP), a resposta imune à primeira dose de VPC10 dada aos 2 meses foi superior ao esquema equivalente com VPC13 para todos os sorotipos comuns além do sorotipo 19F. Este achado sugere que optar por iniciar a vacinação com VPC10 como primeiras doses é uma alternativa satisfatória e que merece estudos adicionais.

Já no estudo realizado por de Los Santos *et al.*, apesar de não ter sido avaliado um esquema misto de VPC10 + VPC13, a mudança da VPC13 para VPC10 em qualquer momento do esquema de vacinação foi segura e não resultou em interferência na imunogenicidade ao se mudar a dose de reforço quando comparado ao regime apenas com VPC10.

CONSIDERAÇÕES QUANTO AO NÚMERO DE DOSES

A definição do esquema primário ideal de vacinação deve ser baseada na epidemiologia local, nas taxas de coberturas vacinais e no tempo de introdução de uma determinada vacina no programa público de imunização. O cronograma de vacinação 2+1 possui benefícios potenciais sobre o esquema 3+0, uma vez que os níveis de anticorpos são induzidos de forma mais robusta no segundo ano de vida. Para crianças de 12 a 23 meses de idade, alguns programas usaram 2 doses de VPC separadas por pelo menos 8 semanas, enquanto outros usam uma única dose.

Por fim, crianças menores de 6 anos com esquema completo ou incompleto de VPC10 podem se beneficiar com a dose de reforço com VPC13, uma vez que a dose *booster* tem demonstrado ser essencial para manter a imunidade, mesmo quando administrada em dose única. Deve-se respeitar a recomendação de bula para cada idade de início e o intervalo mínimo de dois meses da dose anterior da VPC10.

RECOMENDAÇÕES DAS SOCIEDADES BRASILEIRAS DE PEDIATRIA (SBP) E DE IMUNIZAÇÕES (SBIm)

SBP e SBIm recomendam, em seus calendários, sempre que possível, o uso preferencial da VPC13 a partir da imunização primária, no esquema 3+1, com o intuito de ampliar a proteção para os três sorotipos adicionais. Destacam, ainda, que crianças menores de 6 anos que receberam esquema completo ou incompleto de VPC10 podem se beneficiar de dose(s) adicional(is) de VPC13, respeitando-se o número de doses para cada idade e os intervalos mínimos de aplicação entre elas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entendemos que as recentes expansões das indicações da VPC13, mesmo em caráter temporário e utilizando menor número de doses em uma faixa etária específica, se traduz como um pequeno avanço para a saúde pública do governo do Estado de São Paulo. Tal estratégia é segura, não traz prejuízo ao esquema primário feito com VPC10 e ainda pode diminuir a carga da doença pneumocócica causada pelos sorotipos 3, 6A e 19A nas crianças imunizadas. Pode também, eventualmente, proteger indiretamente os indivíduos pertencentes aos grupos prioritários atendidos no CRIE, uma vez que uma grande fração das infecções remanescente no Brasil é causada por estes sorotipos adicionais não contidos na VPC10.

Faz-se necessária a divulgação desta recomendação, mesmo que temporária, de forma ampla para todos os pediatras do estado de São Paulo para que mais crianças tenham esse acesso garantido.

ASSINAM

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi – Presidente do Departamento Científico de Imunizações da SPSP

Eitan Naaman Berezin – Presidente do Departamento Científico de Infectologia da SPSP

Evelin Plácido dos Santos – Presidente da SBIm/Regional SP

BIBLIOGRAFIA UTILIZADA E RECOMENDADA

1. Leach AJ, Mulholland EK, Santosham M, Torzillo PJ, McIntyre P, Smith-Vaughan H, et al. Interchangeability, immunogenicity and safety of a combined 10-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (Synflorix) and 13-valent-PCV (Prevenar13) schedule at 1-2-4-6 months: PREVIX_COMBO, a 3-arm randomised controlled trial. *Vaccine*. 2021;7:100086.
2. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0177113.
3. Choe YJ, Blatt DB, Lee HJ, Choi EH. Associations between geographic region and immune response variations to pneumococcal conjugate vaccines in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;92:261-8.
4. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019 [homepage on the Internet]. Geneva: WHO Weekly epidemiological record; 2019 [cited 2021 Nov 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1209121/retrieve>
5. Brandileone M-C, Almeida SC, Minamisava R, Andrade A-L. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2018;36:2559-66.
6. Berezin EN, Jarovsky D, Cardoso MR, Mantese OC. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2020;38:1740-5.
7. Cassiolato AP, Almeida SC, Andrade AL, Minamisava R, Brandileone MC. Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *PLoS One*. 2018;13:e0208211.
8. Perdrizet J, Santana CF, Senna T, Alexandre RF, Almeida R, Spinardi J, et al. Cost-effectiveness analysis of replacing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in Brazil infants. *Hum Vaccines Immunother*. 2021;17:1162-72.
9. Urbancikova I, Prymula R, Goldblatt D, Roalfe L, Prymulova K, Kosina P. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children primed with the 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Czech Republic and Slovakia. *Vaccine*. 2017;35:5186-93.
10. Guevara J, Borys D, DeAntonio R, Guzman-Holst A, Hoet B. Interchangeability between pneumococcal conjugate vaccines for pediatric use: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19:1011-22.
11. Santos AM, Rodríguez-Weber MA, Sánchez-Márquez P, Traskine M, Carreño-Manjarrez R, Cervantes-Apolinar MY, et al. Can two different pneumococcal conjugate vaccines be used to complete the infant vaccination series? A randomized trial exploring interchangeability of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and the pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19:995-1010.
12. Ciapponi A, Lee A, Bardach A, Glujsky D, Rey-Ares L, Cafferata M, et al. Interchangeability between Pneumococcal Conjugate Vaccines: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health Reg Issues*. 2016;11:24-34.

13. Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Ofício Nº 92/2021/CGPNI/DEIDT/SVS/MS de 26 de janeiro de 2021 - Assunto: Alerta para utilização da vacina Pneumocócica 13-valente. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 [cited 2021 Nov 15]. Available from: [http://www.dive.sc.gov.br/notas-tecnicas/docs/Alerta%20para%20utiliza%C3%A7%C3%A3o%20da%20vacina%20Pneumoc%C3%B3cica%2013-valente%20\(MS\).pdf](http://www.dive.sc.gov.br/notas-tecnicas/docs/Alerta%20para%20utiliza%C3%A7%C3%A3o%20da%20vacina%20Pneumoc%C3%B3cica%2013-valente%20(MS).pdf)
14. Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Ofício Nº 511/2021/CGPNI/DEIDT/SVS/MS de 18 de maio de 2021 - Assunto: Alerta para utilização da vacina Pneumocócica 13-valente em caráter temporário. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 [cited 2021 Nov 15]. Available from: https://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&codigo_verificador=0020626828&codigo_crc=31CD76CC&hash_download=6efdfa85f41dde0b9e4d3723a48480aed9d574a4bd08016f09e708969548d172e93357fe49cf98835fdfa55cb5ab41cba1b4cad538a578705e35506d22a4979e&visualizacao=1&id_orgao_acesso_externo=0
15. Brasil - Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Ofício Nº 906/2021/CGPNI/DEIDT/SVS/MS de 5 de agosto de 2021 - Assunto: Novo prazo para utilização da vacina Pneumocócica 13-valente. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 [cited 2021 Nov 15]. Available from: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/cgpni-deidt-svs-ms-oficio-906-2021.pdf>
16. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Divisão de Imunização/CCD/SESSP. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Comunicado da Divisão de Imunização Nº 09/2021 de 8 de novembro de 2021 - Assunto: Uso temporário da vacina pneumocócica conjugada 13-valente - Liberação para o reforço na rotina. 2021.
17. Synflorix: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) [homepage on the Internet]. European Medicines Agency; [cited 2021 Nov 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf
18. U.S. Food and Drug Administration. Approved products - Prevnar 13: pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM 197 protein) [Internet]. Washington DC; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM574852.pdf>