

Vacina Pneumocócica 13 Valente.

Perspectivas de Utilização

Eitan Berezin

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a doença pneumocócica é a doença imunoprevenível que determina mais morbidade e mortes no mundo. Estima-se que 1,6 milhões de indivíduos morram por doença pneumocócica por ano. As vacinas polissacarídicas não são protetoras em crianças menores de dois anos. Para melhorar da imunogenicidade nesta faixa de idade é necessária a conjugação com uma proteína o que permite a sensibilização dos linfócitos T e o estabelecimento da memória imunológica.

A primeira vacina pneumocócica conjugada que obteve impacto em saúde pública foi a vacina pneumocócica conjugada sete valente (PC-7V, comercialmente conhecida como Prevenar®) que é composta de 7 sorotipos conjugados com a proteína mutante do toxóide diftérico (CRM 197) com os sorotipos mais frequentes nos Estados Unidos. A vacinação em massa com a PC-7V nos Estados Unidos reduziu as doenças pneumocócicas invasivas e não invasivas, em crianças vacinadas.

A PC-7V demonstrou eficácia e efetividade na redução de otite média aguda (OMA). Esta diminuição do número de casos foi mais evidente na avaliação após a utilização da vacina, isto é na vida real, onde a efetividade foi maior do que a encontrada nos estudos clínicos. Com a utilização desta vacina houve também uma redução do número de casos de hospitalizações por pneumonia tanto pneumocócica como pneumonias de forma geral. Calcula-se que nos Estados Unidos houve uma diminuição de 39.000 hospitalizações por pneumonia, por ano, em crianças menores de dois anos de idade.

Após a implementação da vacinação, apesar da queda importante da doença pneumocócica, ocorreu em vários países o surgimento de novos sorotipos particularmente o sorotipo 19A. O surgimento de novos sorotipos como mais frequentes nas doenças pneumocócicas e a diferença da frequência dos sorotipos nos países em desenvolvimento comparados aos Estados Unidos é o que tornou importante o surgimento de novas vacinas pneumocócicas conjugadas, como a vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PC-13V).

Vacina e Otite Média Aguda (OMA)

A OMA é a doença bacteriana mais frequente na infância. Os estudos longitudinais demonstram que 83% das crianças apresentam pelo menos um episódio de OMA até os três anos de vida. O *S. pneumoniae* é o agente etiológico mais frequentemente isolado nas OMA e o agente causador de OMA de maior gravidade. Estima-se que apenas 20% das otites causadas por pneumococos têm resolução espontânea, contra 60% das OMA por *Haemophilus influenzae* não tipável e 80% das OMA por *Moraxella catarrhalis*. A otite pelo pneumococo é a que maior probabilidade tem de evoluir com complicações como, perfuração

espontânea de membrana timpânica, necessidade de colocação de tubo de ventilação, complicações graves (meningite, abscesso cerebral, mastoidite) e perda auditiva. Por isso, é o agente etiológico da otite que mais tem necessidade de prevenção.

Para avaliar a eficácia das vacinas para OMA é necessário o conhecimento dos sorotipos mais prevalentes de *S.pneumoniae* na OMA. Estudos realizados na América Latina indicaram o *S. pneumoniae* como o responsável por 40 a 60% de todos os casos de OMA. Os sorotipos mais freqüentemente isolados foram o 3, 6A, 6B, 9V, 14, 19F e 23F.

No Brasil e Argentina o sorotipo 19A apresenta importância como causador de OMA. O único estudo do Brasil com timpanocentese foi realizado por Sih. Neste estudo os sorotipos mais frequentes foram o 6B, 19F e 19A. Estudos realizados na Argentina mostraram predominância dos sorotipos 14, 6B e 19A.

Avaliando-se os estudos, a vacina PC-13V cobriria cerca de 80% dos sorotipos causadores de OMA na América Latina. Em relação à colonização da nasofaringe, a proteção será de cerca de 78%.

Vacina PC-V13

A PC-13V utiliza o mesmo carreador protéico que a vacina PC-7V. Os sorotipos que a vacina abrange são: os sete sorotipos da PC-7V (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) mais os sorotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A.

A OMS publicou diretrizes para a avaliação clínica e a aprovação das vacinas conjugadas contra o pneumococo, na qual propoem que a avaliação das novas formulações tenha como base a não inferioridade em uma comparação direta com a PC-7V. Esta não inferioridade tem como correlato a proporção de indivíduos que são capazes de alcançar um limiar de anticorpos acima de 0,35mcg/mL. Este nível considerado protetor é baseado em diferentes estudos com a PC-7V, demonstrando diminuição da infecção no grupo de pacientes que atingia este nível de anticorpo. Os critérios adicionais incluem a medida de anticorpos funcionais por meio do método da opsonofagocitose.

A vacina PC-13V foi licenciada nos Estados Unidos pelo FDA (*Federal and Drug Administration*) a partir dos estudos de imunogenicidade e segurança. A segurança da vacina foi avaliada em 13 estudos controlados, envolvendo 4.700 crianças saudáveis com idade entre seis semanas até 15 meses de idade que receberam a PC-13V e 2.700 lactentes que receberam a PC-7V como controle. A PC-13V foi aplicada simultaneamente com outras vacinas recomendadas na infância. As taxas de reações locais não foram diferentes entre os dois grupos avaliados.

Os resultados de imunogenicidade com base no percentual de crianças atingindo níveis de anticorpos da classe IgG igual ou acima de 0,35 mcg/mL nos pacientes que receberam a PC-13V foi similar ao percentual de crianças que atingiram níveis de anticorpos de 0.35 mcg/mL após a terceira dose de PC-7V, nos diversos estudos clínicos de fase III, exceto para o sorotipo 6B em um estudo realizado na Alemanha e para os sorotipos 6B e 9V em um estudo realizado nos Estados Unidos, em ambos estudos por pequena margem. Em relação aos seis sorotipos adicionais, a não inferioridade foi alcançada, exceto para o sorotipo 3 no

estudo americano no qual 63,5% alcançaram 0,35mcg/mL. Entretanto, no estudo alemão, a porcentagem de vacinados que alcançaram o nível de 0,35mcg/mL para o sorotipo 3 foi de 98,2%.

A resposta funcional (atividade opsonofagocítica) foi atingida para os 13 sorotipos. Após a quarta dose de PC-13V houve um incremento nas concentrações de anticorpos para todos os sorotipos.

A segurança também foi avaliada em 354 pacientes com idade entre sete e 71 meses de idade, não vacinados anteriormente, e que receberam ao menos uma dose de PC-13V. A vacina foi bem tolerada nestes grupos, fazendo com que ela fosse licenciada até os cinco anos de idade.

A PC-13V está sendo estudada em populações acima de cinco anos de idade particularmente em pacientes de alto risco.

Recomendações

- A PC-13V está recomendada para todas as crianças entre dois e 59 meses de idade e para crianças entre 60 e 71 meses de idade com condições clínicas de base que aumentem o risco de doença pneumocócica ou suas complicações.
- A PC-13V é recomendada em quatro doses aplicadas aos dois, quatro, seis meses e entre 12 e 15 meses de idade.
- Para as crianças entre 2-6 meses que receberam uma ou mais doses de PC-7V, os esquemas vacinais devem ser completados com PC-13V. Portanto doses prévias de PC-7V devem ser contabilizadas como vacinas já aplicadas e o esquema deve ser completado com a PC-13V.
- Crianças previamente vacinadas com o esquema completo com a PC-7V devem ser vacinadas com uma dose suplementar de PC-13V, pela importância da proteção contra os seis sorotipos adicionais.
- Com base na experiência com a PC-7V, acredita-se que a PC-13V será eficaz na prevenção da doença pneumocócica em pacientes de alto risco e crianças de idade superior a seis anos. Assim, a Academia Americana de Pediatria passou a sugerir uma dose de PC-13V para crianças entre seis e 18 anos que tenham condições de alto risco para a doença pneumocócica.

Conclusões

A vacina PC-13V vai acrescentar muito na cobertura e na proteção das OMA na população pediátrica e oferece também a perspectiva de uma cobertura futura e adequada na população adulta.

Leituras recomendadas

1. American Academy of Pediatrics. Policy Statement—Recommendations for the Prevention of *Streptococcus pneumoniae* Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010;126(1)1-5.
2. Berezin, E N.; Cardenuto, M D.; Ferreira, LL.; Otsuka, M; Guerra, M L.; Brandileone, MC. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in Nasopharyngeal Carriage and in Invasive Pneumococcal Disease in Sao Paulo, Brazil *PIDJ*: 26: 643-645.

3. Bluestone CD Bluestone CD Clinical course, complications and sequelae of acute otitis media *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19(5):S37–46 *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19(5):S37–46.
4. Bricks L, Berezin E Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2006, vol.82, n.3, suppl., pp. s67-s74.
5. CDC. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24--59 months who are not completely vaccinated. *MMWR* 2008;57:343-4.
6. CDC. ACIP Licensure of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for Use Among Children - *MMWR* 2010;59: 258-261.
7. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369:1179-86.
8. Hausdorf WP, Yothers G, Dagan R, Kilpi T, Pelton SE, Cohen R et al Multinational study of pneumococcal serotypes causing otitis media in children *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1008-16.
9. Katz A, Leibowitz E, Greenberg D et al. Acute mastoiditis in Southern Israel: a twelve year retrospective study (1990 through 2001). *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;22(10):878-883.
10. Klein J.O. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(12): 973-5.
11. Reinert RR, Paradiso P, Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe *Expert Rev. Vaccines* 9(3), 229–236 (2010).
12. Rodgers G, Arguedas A, Cohen R, Dagan R Global serotype distribution among *S.pneumoniae* causing otitis media in children: Potential implications for pneumococcal conjugate vaccines *Vaccine* 2009;27: 3802-10.
13. Sih TM. Acute otitis media in Brazilian children : Analysis of microbiology and antimicrobial susceptibility *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:662-6.