

VACINAS ANTIPNEUMOCÓCICAS CONJUGADAS

As vacinas conjugadas são aquelas nas quais os antígenos bacterianos são ligados a carreadores protéicos, facilitando o processamento pelos linfócitos T, gerando então, uma resposta de longa duração de anticorpos protetores mesmo em lactentes jovens. São utilizadas em larga escala contra o *Haemophilus influenzae tipo b*, resultando em um impacto positivo contra as doenças invasivas causadas por este patógeno. Tecnologia similar também é utilizada para a vacina conjugada contra o meningococo e para a vacina antipneumocócica, a qual beneficia especialmente crianças de baixa idade.

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é responsável por significativa parcela das infecções das vias aéreas superiores (otite média e sinusite), sendo o principal agente etiológico bacteriano de pneumonias adquiridas na comunidade e de doenças invasivas (meningite, bacteremia e sepse) em crianças e adultos, além de estar, em menor frequência, associado às infecções ósseas, articulares e de tecidos moles. Acomete todas as faixas etárias, porém é mais prevalente em lactentes e idosos e em determinados grupos de indivíduos que apresentam condições associadas à maior risco de doenças invasivas. Acredita-se que o *S. pneumoniae* seja responsável por uma considerável proporção de mais de 4-5 milhões de mortes anuais associadas à doença respiratória. Estima-se que nos países em desenvolvimento, o pneumococo seja responsável por mais de um milhão de óbitos pro ano em crianças com menos de 5 anos, a maioria por pneumonia, caracterizando-se como a doença responsável pelo maior número de mortes que seria passível de prevenção por meio de vacinas.

A doença pneumocócica, exceto sepse e meningite, é associada à elevada morbidade em crianças:

- a) É causa comum de pneumonia em crianças em berçários e creches;
- b) É o agente responsável por 13-28% das pneumonias bacterianas em nações industrializadas e acima de 28% das pneumonias em países em desenvolvimento;
- c) Os pneumococos são isolados do líquido pleural em 18% das crianças com empiema pleural;
- d) O *S. pneumoniae* é a causa bacteriana mais comum de sinusites e otite média aguda (OMA).

Esta última é responsável por mais de 20 milhões de consultas ao pediatra anualmente, sendo que 30 a 50% das otites médias agudas são causadas pelo pneumococo. Estudos nos EUA mostram que dois terços das crianças apresentam ao menos um episódio de OMA no primeiro ano de vida e, aproximadamente 50% tem três ou mais episódios durante os 3 primeiros anos de vida.

No Brasil, o pneumococo é o segundo agente causador de meningite bacteriana. Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre 2004 e 2007 foram notificados 5.079 casos de meningite por pneumococo no país, com 1.585 óbitos nesse período (letalidade de

31%). Os coeficientes de incidência de meningite por pneumococo na população brasileira são de, aproximadamente, um caso por 100.000 habitantes. No Estado de São Paulo foram registrados 390 casos de meningite pneumocócica em 2008, com 123 óbitos (letalidade de 31%). Os coeficientes de incidência em crianças com menos de 5 anos são mais altos em comparação com as demais faixas etárias da população, chegando em 2008, a 14 por 100.000 em lactentes com menos de um ano.

De uma forma resumida abordaremos a seguir os dois tipos de vacinas antipneumocócicas conjugadas disponíveis em nosso país e a vacina 13 valente que em breve estará disponível.

VACINA ANTIPNEUMOCÓCICA CONJUGADA 7-VALENTE

As vacinas conjugadas mostram eficácia na prevenção das infecções invasivas e de vias aéreas, bem como capacidade de redução do estado de portador da bactéria em nasofaringe em indivíduos saudáveis. Tem grande potencial em reduzir a morbiletalidade pela doença, reduz a circulação do *S. pneumoniae* quando utilizada em massa, e diminui a propagação de organismos resistentes aos antibióticos.

A identificação dos principais sorotipos responsáveis pelas infecções pneumocócicas foi crucial para que se conseguisse desenvolver uma vacina multivalente capaz de induzir a produção de anticorpos contra os principais sorotipos. De maneira similar ao que foi feito em relação à vacina contra o *Haemophilus influenza b*, foi desenvolvida a vacina conjugada heptavalente contra o pneumococo (Prevenar®), licenciada em fevereiro de 2000 nos EUA, onde mais de 80% das doenças invasivas por pneumococo são causadas pelos sete sorotipos incluídos nessa vacina (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F). A vacina foi incorporada ao calendário básico de vacinação ainda em 2000, sendo recomendada para todas as crianças, a partir dos 2 meses de idade até os 5 anos, propiciando dramática redução na incidência de doença pneumocócica invasiva, não só entre as crianças vacinadas, como também em outros grupos etários não vacinados (imunidade coletiva ou de rebanho).

Foi desenvolvida pelo laboratório Pfizer-Wyeth, e é composta pelos sete antígenos pneumocócicos conjugados a uma variante da toxina diftérica não tóxica (CRM-197). A vacina é aplicada em doses de 0,5 ml, via intramuscular, tendo o fosfato de alumínio como adjuvante. Esta vacina não contém timerosal ou outros conservantes. Pode ser aplicada a partir de 6 semanas de vida e administrada concomitantemente com outras vacinas do calendário, em locais e seringas diferentes. No Brasil foi licenciada para uso em fevereiro de 2001.

Nos ensaios, as crianças imunizadas com a PCV7, obtiveram uma resposta de anticorpos em níveis protetores superiores a 90% após o uso das 3 doses dadas aos 2, 4 e 6 meses de idade e, outra significativa resposta foi alcançada quando a dose de reforço foi aplicada entre o 12º e o 15º mês de

vida. Foram avaliadas a segurança e eficácia para doenças invasivas, pneumonia e otite média em vários estudos clínicos com PCV7, incluindo um estudo comparativo, duplo cego, envolvendo aproximadamente 38.000 crianças saudáveis nos EUA, no qual a vacina demonstrou:

- Ser efetiva em prevenir doenças invasivas em 93% das crianças com imunização completa (3 doses e um reforço), diminuição de pneumonia consolidativa em mais de 73%, redução de 7% das otites médias agudas e houve um decréscimo na colocação de tubos de ventilação em ouvidos (timpanotomia) em 20%;
- Os eventos adversos limitaram-se a reações locais (dor, edema, eritema em 10%), irritabilidade, sonolência, perda de apetite e febre (>38°) em 15 a 20% das crianças que receberam a PCV7 concomitantemente com outras vacinas;
- Nenhuma reação severa alérgica ou neurológica foi observada.

A Academia Americana de Pediatria (AAP) e o Comitê Assessor de Práticas em Imunizações (ACIP) do Center for Diseases Control (CDC-EUA) recomendam a utilização da vacina pneumocócica conjugada heptavalente nas seguintes situações:

- Todas as crianças menores que 23 meses de idade
- Crianças entre 23 e 59 meses que apresentem alto risco para infecção pneumocócica; a) crianças com Hemoglobinopatias; b) crianças com asplenia anatômica ou funcional; c) crianças com infecção por HIV; d) crianças com imunodeficiências, neoplasias, doença renal crônica ou síndrome nefrótica, uso de terapia imunossupressora ou prolongado de corticóide; e) crianças que apresentem doenças crônicas, tais como, cardiopatias, pulmonares, diabetes mellitus, fístula liquórica; f) crianças transplantadas.
- Outras crianças que podem ser beneficiadas com PCV7; a) crianças entre 2 e 3 anos de idade; b) crianças menores que 5 anos usuárias de creches e similares (e.g., berçários e escolas materno-infantis).

Calendário recomendado pela AAP e ACIP no uso da vacina pneumocócica conjugada 7-valente

Idade na 1ª dose (meses)	Série Primária	Doses Adicionais
2 – 6	3 doses, intervalo de 2 meses *	1 dose entre 12-15 m **
7 – 11	2 doses, intervalo de 2 meses *	1 dose entre 12-15 m **
12 – 23	2 doses, intervalo de 2 meses ***	

Criança saudável	→	1 dose
Criança de alto risco	→	2 doses, intervalo de 2 meses

- * Intervalo mínimo entre as doses é de 4 semanas, para crianças < 1 ano.
- ** Intervalo de 8 semanas, após a última dose da série primária.
- *** Intervalo mínimo entre as doses de 8 semanas.

VACINA ANTIPNEUMOCÓCICA CONJUGADA 10-VALENTE

Desde setembro de 2009, já está disponível no Brasil, a vacina pneumocócica conjugada 10-valente, desenvolvida pelo laboratório GSK, internacionalmente conhecida como Synflorix®. Esta vacina inclui os sete sorotipos que já estavam contidos na vacina conjugada heptavalente (Prevenar®), acrescidos de mais três novos sorotipos (1, 5 e 7F).

Os novos sorotipos incluídos nesta vacina estão relacionados com pneumonias invasivas complicadas (derrame parapneumônico) e surtos de doença pneumocócica, aumentando seu espectro de cobertura em aproximadamente 10% em crianças com menos de 5 anos de idade no Brasil, ou seja, para cerca de 82%, de acordo com dados do grupo Sireva.

Esta vacina utiliza como carreador protéico para oito de seus sorotipos (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F), a proteína D do *Haemophilus influenza* não tipificável (HiNT) e para os restantes dois sorotipos, 19F e 18C, a proteína carreadora de toxóide diftérico (DT) e de toxóide tetânico (TT), respectivamente. A utilização da proteína D tem como objetivo o aumento da eficácia vacinal na prevenção da otite média aguda (OMA), já que o HiNT é importante agente da doença.

Estudos de imunogenicidade cumpriram os critérios de não inferioridade para os sorotipos nela incluídas comparados com a vacina já disponível 7 valente.

Está licenciada para o uso em lactentes a partir de 6 semanas até 24 meses incompletos. A princípio não deverá ser intercambiada em esquemas vacinais de crianças que já iniciaram com a vacina heptavalente. Poderá ser usada como dose de reforço em crianças que receberam a vacinação básica (3 doses) com a heptavalente, porém com a segurança de resposta adequada apenas para os sete sorotipos existentes nesta última, e resposta parcial para os três novos sorotipos incluídos na vacina 10-valente.

Ainda não se dispõe de dados de segurança e imunogenicidade para crianças com elevado risco de aquisição de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI), como portadores de anemia falciforme, portadores do vírus HIV, asplênicos, outras imunodeficiências e prematuros. Nestes casos recomenda-se o uso da vacina pneumocócica heptavalente.

Esquema vacinal é semelhante ao da vacina 7-valente:

<i>Idade na 1ª dose</i>	<i>Série Primária</i>	<i>Doses Adicionais</i>
6 semanas a 6 meses	3 doses de 0,5 ml, intervalo de 2 meses	1 dose entre 12-15 m
7 – 11 meses	2 doses de 0,5 ml, intervalo de 2 meses	1 dose entre 12-15 m
12 – 23 meses	2 doses de 0,5 ml, intervalo de 2 meses	

Dados de segurança, publicados até o momento, demonstram que a nova vacina Synflorix® é bastante segura e com eventos adversos semelhantes à vacina 7-valente. Pode ser aplicada simultaneamente com qualquer outra vacina do calendário infantil.

VACINA ANTIPNEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE

A outra vacina desenvolvida pelo laboratório Pfizer-Wyeth, contém 13 sorotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) conjugadas à proteína diftérica CRM-197. Estima-se que os três sorotipos adicionais aos 10 incluídos na vacina 10 valente, (3, 6A e 19A) aumentem para 92% a cobertura da vacina para prevenção de DPI em lactentes e crianças pequenas no mundo todo. No Brasil, essa vacina representaria a possibilidade de prevenção de 87% dos casos de DPI em crianças com menos de 5 anos de idade.

Os estudos de fase III de segurança e imunogenicidade da vacina 13-valente, comparada com a vacina heptavalente, demonstraram que as respostas imunes contra os sete sorotipos comuns às duas vacinas eram similares e que as respostas aos seis sorotipos adicionais foram robustas e consistentes. Houve evidência de produção de anticorpos funcionais, não havendo interferência quando administrada concomitantemente com outras vacinas recomendadas para a faixa etária. Além disso, a vacina mostrou-se segura e com ótimo perfil de tolerabilidade. São esperados dados da vacina 13-valente em adultos, o que poderia significar a possibilidade de licenciamento para outras faixas etárias.