

RECOMENDAÇÃO SOBRE VACINAÇÃO ANTI-PNEUMOCÓCICA

Autores:

Dr. Gustavo Tato Borges

Dra. Adriana Gaspar da Rocha

Dra. Rita Ferrão

Dr. Vítor Veríssimo

Revisão:

Direção da ANMSP

Sumário

- As infeções pelo *Streptococcus pneumoniae* são uma importante causa de mortalidade e morbidade mundialmente;
- A Doença Invasiva Pneumocócica resulta da invasão de locais habitualmente estéreis pelo *S. pneumoniae*;
- Vários foram os fatores de risco identificados para esta doença, sendo a idade o fator mais frequentemente identificado;
- Já se encontram identificados cerca de 100 serotipos de *S. pneumoniae*, mas apenas um número reduzido destes é responsável pela maioria das infeções pneumocócicas;
- De entre os serotipos conhecidos os 8 (19%), 3 (15%), 22F (7%), 14 (6%) e 19A (5%) são os mais frequentemente isolados;
- A frequência dos diferentes serotipos na população tem vindo a alterar-se e a acompanhar as modificações introduzidas em termos de cobertura vacinal e a inoculação da população portuguesa com as vacinas pneumocócica conjugada Pn13 e Pn23;
- A Norma n.º 011/2015, de 23 de junho, atualizada a 1 de novembro de 2021, da Direção-Geral da Saúde define os adultos pertencentes aos grupos com risco acrescido para DIP e os respetivos esquemas vacinais recomendados;
- Estudos comparativos entre a Pn15 e a Pn13 demonstraram não-inferioridade nos serotipos partilhados e superioridade para os serotipos adicionados e para o serotipo 3.
- Os estudos comparativos entre a Pn20 e a Pn13 e entre a Pn20 e a Pn23 demonstraram não-inferioridade para os serotipos partilhados entre cada par de vacinas.

A ANMSP recomenda a prescrição/toma das vacinas Pn15 e Pn20.

A ANMSP recomenda que se equacione a participação das vacinas Pn15 e Pn20, à semelhança da Pn13 e a Pn23.

A ANMSP recomenda que se proceda à atualização da Norma n.º 011/2015, de 23 de junho, atualizada a 1 de novembro de 2021, da DGS.

1. Doença Invasiva Pneumocócica (DIP)

As infeções pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) são uma importante causa de mortalidade e morbidade a nível global. Em 2016, as infeções pneumocócicas das vias aéreas inferiores foram responsáveis por mais de um milhão de mortes mundialmente, com uma incidência de 26,7 por 1 000 indivíduos para todos os grupos etários (GBD 2016 *Lower Respiratory Infections Collaborators*, 2018). As formas mais graves de infeção pneumocócica ocorrem quando a bactéria, que habitualmente coloniza a nasofaringe, atinge fluídos corporais considerados estéreis, tais como o sangue ou os líquidos cefalorraquidiano (LCR), pleural e peritoneal (Sexton, 2018). Nestes casos, verifica-se a presença de Doença Invasiva Pneumocócica (DIP), a qual engloba quadros clínicos diversos tais como bacteriemia, septicémia, meningite e osteomielite (ECDC, 2021). Uma meta-análise publicada recentemente estimou que a mortalidade por DIP, em adultos, é de 20,8% (Chen et al., 2021). Esta estimativa deve ser interpretada com cautela, dado o número reduzido de estudos incluídos (N = 28) e o viés de seleção reportado pelos autores. Por outro lado, dados do European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) mostram o aumento da incidência de DIP no Espaço Europeu para o período compreendido entre os anos 2013 (5,5 casos por 100 000 habitantes) e 2017 (6,2 casos por 100 000 habitantes). Em 2017, a incidência foi mais elevada em idosos (idade superior a 65 anos) e crianças até um ano de idade com 18,9 e 14,5 casos por 100 000 habitantes, respetivamente. A mesma tendência de aumento da incidência foi também registada para Portugal para o período compreendido entre 2015 (1,4 casos por 100 000 habitantes) e 2017 (1,6 casos por 100 000 habitantes) (ECDC, 2019).

1.1. Fatores de risco

São vários os fatores de risco identificados para o desenvolvimento de DIP, sendo a idade aquele mais frequentemente identificado. Assim, crianças até aos dois anos de idade e idosos apresentam um maior risco para o desenvolvimento de DIP. No caso dos últimos, o aumento do risco pode dever-se a imunossenescência, asplenia, alterações das vias respiratórias relacionadas com o processo de senescência, entre outras (Navarro-Torné et al., 2015). Para além da idade, são fatores de risco para DIP nos adultos (CDC, 2020a; Costa et al., 2015; González-Romo et al., 2017; Melo et al., 2020):

- Comorbilidades: doença cardiovascular, pulmonar, renal, hepática e diabetes *mellitus*;
- Fístulas de LCR;
- Implantes cocleares;
- Asplenia anatómica ou funcional;
- Transplante de órgão (pré- e pós-transplante);
- Tumores malignos;
- Alterações imunitárias (primárias ou secundárias);

- Terapêutica com imunossuppressores;
- Estilos de vida: alcoolismo e tabagismo.

1.2. Serotipos de *Streptococcus pneumoniae* na população portuguesa

Estão atualmente identificados cerca de 100 serotipos de *S. pneumoniae*, mas apenas um número reduzido destes é responsável pela maioria das infeções pneumocócicas (Gierke et al., 2021). A frequência dos diferentes serotipos na população tem vindo a alterar-se e a acompanhar as modificações introduzidas em termos de cobertura vacinal (i.e., grupos da população vacinados) e a inoculação da população portuguesa com as vacinas pneumocócica conjugada para 13 serotipos do *S. pneumoniae* (Pn13) e pneumocócica polissacárida para 23 serotipos (Pn23) (Silva-Costa et al., 2021).

Enquanto a Pn13 está também indicada para administração em crianças até aos dois anos de idade e induz memória imunológica, o mesmo não é verdade para a Pn23 (DynaMed. Ipswich (MA): EBSCO Information Services, 1995). Para além disso, vários estudos indicam que as vacinas conjugadas reduzem a carga bacteriana na nasofaringe, contribuindo assim para a diminuição da transmissão da bactéria entre indivíduos vacinados e não-vacinados e, em último caso, contribuindo para que se atinja a imunidade de grupo (Whitney et al., 2003).

Assim, num estudo publicado recentemente, na Pediatric Infectious Diseases Society, pelo Grupo Português para o Estudo das Infeções por *Streptococcus*, foi feita a caracterização dos casos de DIP em adultos, em Portugal, para o período compreendido entre 2015 e 2018. Neste estudo, foram identificados 58 serotipos, tendo sido os serotipos 8 (19%), 3 (15%), 22F (7%), 14 (6%) e 19A (5%) os mais frequentemente isolados (Silva-Costa et al., 2021). O mesmo estudo identificou também que os principais serotipos associados a resistências aos antimicrobianos eram os serotipos 6C, 11A, 14, 15A, 19A, and 19F (Silva-Costa et al., 2021), situação semelhante ao verificado, entre 2004 e 2020, em Espanha (Sempere, et al., 2022).

1.3. Esquema vacinal atualmente recomendado para adultos em Portugal

A Norma n.º 011/2015, de 23 de junho, atualizada a 1 de novembro de 2021, da Direção-Geral da Saúde (DGS) define que os adultos pertencentes aos grupos com risco acrescido para DIP, sem qualquer dose anterior de Pn13 ou Pn23, devem ser vacinados com uma dose da Pn13, seguida de uma inoculação com a Pn23 seis a doze meses depois, completando o esquema vacinal com uma segunda dose da Pn13 passados cinco anos (DGS, 2021).

De acordo com a mesma norma, os utentes previamente vacinados com Pn23 devem ser inoculados com uma dose da Pn13 após um ano, e uma segunda dose da Pn23 seis a doze meses desde a vacinação com Pn13, e cinco anos após a primeira inoculação com a Pn23 (DGS, 2021).

Já os idosos, que não pertencem aos grupos de risco, devem ser inoculados com uma única dose vacinal da Pn23 (DGS, 2021).

1.4. Novas vacinas anti-pneumocócicas

Para aumentar a proteção imunológica da população mundial, a indústria farmacêutica tem feito esforços para desenvolver vacinas com uma maior cobertura dos serotipos em circulação e, em 2022, foram lançadas no mercado duas novas vacinas pneumocócicas conjugadas: uma com cobertura para 15 serotipos (Pn15) e outra para 20 serotipos do *S. pneumoniae* (Pn20).

A Pn15, de acordo com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), é uma vacina conjugada, acrescentando os serotipos 22F e 33F aos serotipos existentes na Pn13. Os estudos comparativos entre a Pn15 e a Pn13 demonstraram não-inferioridade nos serotipos partilhados e superioridade para os serotipos adicionados e para o serotipo 3. A vacina é considerada segura e eficaz, apresentando eficácia imunológica com a administração de uma dose de Pn15 seguida de uma dose de Pn23 um ano depois, seja em adultos imunocompetentes ou com fatores de risco para desenvolvimento de DIP, sem qualquer vacinação anti-pneumocócica. Esta vacina também está recomendada nos adultos que foram inoculados com uma dose de Pn23 há pelo menos um ano (EMA, Product Information Vaxneuvance, 2022a).

A Pn20, de acordo com a EMA, é uma vacina conjugada, acrescentando os serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F aos serotipos existentes na Pn13. Os estudos comparativos entre a Pn20 e a Pn13 e entre a Pn20 e a Pn23 demonstraram não-inferioridade para os serotipos partilhados entre cada par de vacinas. A vacina é considerada segura e eficaz, apresentando eficácia imunológica com a administração de uma dose de Pn20 sem necessidade de doses de vacinas adicionais, seja em adultos imunocompetentes ou com fatores de risco para desenvolvimento de DIP, sem qualquer vacinação anti-pneumocócica. Esta vacina também está recomendada nos adultos que foram inoculados com a Pn13 há mais de seis meses e nos que foram inoculados com a Pn23 há pelo menos um ano (EMA, Product Information Vaxneuvance, 2022a).

Deste modo, importa saber, então, qual a proteção acrescida que estas vacinas podem oferecer à população portuguesa, de acordo com os serotipos mais prevalentes em Portugal. No artigo publicado pelo Grupo Português para o Estudo das Infecções por *Streptococcus*, os autores analisaram a proporção de infeções causadas pelos serotipos incluídos nas diferentes vacinas disponíveis no mercado. Assim, foi possível verificar que a Pn13 cobre 36,5% das DIP em adultos, sendo que a Pn15 aumenta essa cobertura para 44,4% e a Pn20 para 72,1%. Desta forma, a introdução no mercado português da Pn15 aumentaria em 7,9 p.p. a cobertura para serotipos causadores de DIP em adultos, enquanto a Pn20 a aumentaria em 35,6 p.p., atingindo uma cobertura quase tão elevada quanto a identificada para a Pn23 (80%) para o mesmo grupo etário (Silva-Costa et al., 2021).

2. Esquema vacinal recomendado

Tendo em conta os resultados obtidos, verifica-se que a Pn15 oferece um aumento de cobertura de dois serotipos para a população portuguesa, sendo necessária a conjugação com a Pn23, mantendo o definido pela Norma n.º 011/2015, de 23 de junho, atualizada a 1 de novembro de 2021, da DGS, apenas substituindo a Pn13 pela Pn15.

No entanto, os diferentes esquemas vacinais poderão ser mais confusos para o cidadão e promover uma menor adesão a este esquema vacinal, motivando, por vezes, dúvidas até junto dos profissionais de saúde.

A ANMSP considera que a vacinação com a Pn20 se afigura como uma solução mais simples e mais adequada, neste momento, para a população portuguesa, não só por oferecer uma cobertura vacinal para mais de 70% de todos os serotipos identificados, nomeadamente o serotipo 8 (mais comum) e o serotipo 11A (um dos principais serotipos associados a resistências aos antimicrobianos), mas também por ter o potencial de produzir uma imunidade mais duradoura e duradoura do que a Pn23, como observado com outras vacinas pneumocócicas conjugadas, diminuindo não só os casos de doença grave, mas também o número de adultos portadores. Esta posição é também assumida pelo Departamento de Saúde da Comunidade Autónoma da Catalunha (Generalitat de Catalunya, 2022).

3. Recomendação

A ANMSP recomenda que:

1. Se equacione a comparticipação das vacinas Pn15 e Pn20, à semelhança da Pn13 e a Pn23, de modo a garantir um acesso equitativo dos cidadãos a uma proteção imunológica mais robusta;
2. Se atualize a Norma n.º 011/2015, de 23 de junho, atualizada a 1 de novembro de 2021, da DGS, contemplando os diferentes esquemas vacinais possíveis, nomeadamente:
 - a. A vacinação anti-pneumocócica com a Pn13 e a Pn23, de acordo com o esquema recomendado na respetiva Norma da DGS;
 - b. A vacinação anti-pneumocócica com a Pn15 e a Pn23, de acordo com o esquema recomendado na respetiva Norma da DGS, substituindo a Pn13 pela Pn15;
 - c. A vacinação anti-pneumocócica com a Pn20, de acordo com o seguinte esquema:

1	Adultos não previamente vacinados 1 dose Pn20
2	Adultos vacinados com uma dose de Pn13 6 meses após última dose  1 dose Pn20
3	Adultos vacinados com uma dose de Pn23 ou uma dose de Pn13 e uma dose de Pn23 12 meses após última dose  1 dose Pn20
4	Adultos com o esquema completo de vacinação anti-pneumocócica (após avaliação e recomendação médica) 12 meses após última dose  1 dose Pn20

4. Declaração de interesses

A Prof.^ª Dr.^ª Andreia Leite, vogal suplente da Direção da ANMSP, não participou na elaboração desta recomendação, após solicitar escusa por ser membro efetivo da Comissão Técnica de Vacinação.

5. Referências Bibliográficas

CDC. (2020a). Pneumococcal disease. Risk factors and transmission. [Online]. Disponível: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/risk-transmission.html> (acedido: 02/06/2022)

Chen, H., Matsumoto, H., Horita, N., Hara, Y., Kobayashi, N., et al. (2021). Prognostic factors for mortality in invasive pneumococcal disease in adult: A system review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11, 11865. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91234-y>

Costa, R. P., Gonçalves, C., & Sousa, J. C. de. (2015). Recomendações GRESP vacinação anti-pneumocócica. A doença pneumocócica e recomendações GRESP para a vacinação anti-pneumocócica na população adulta (≥ 18 anos).

DGS (2021). Norma n.º 011/2015, de 23/06/2015, atualizada a 01/11/2021. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Adultos (≥ 18 anos de idade). Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112015-de-23062015-pdf.aspx>

DynaMed. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. (1995). Record No. T909558, Pneumococcal vaccination [updated 2018 Nov 30]. <https://dynamed.com/topics/dmp~AN-T909558>

ECDC. (2019). Invasive pneumococcal disease. In ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm.

ECDC. (2021a). Factsheet about pneumococcal disease. [Online]. Disponível: <https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts> (acedido: 02/06/2022).

EMA, (2022a) Product information Vaxneuvance. [Online]. Disponível: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_en.pdf

EMA, (2022b) Product information Apexxnar. [Online]. Disponível: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_en.pdf

GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious Diseases*, 18, 1191–1210. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)

Generalitat de Catalunya (2022). ORDEN SLT/202/2022, de 30 de agosto, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas. Disponível em <https://dogc.gencat.cat/es/document-del-dogc/?documentId=936847>

Gierke, R., Wodi, P. A., & Kobayashi, K. (2021). Pneumococcal Disease. In J. Hamborsky, A. Kroger, & S. Wolfe (Eds.), *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (13th ed). Public Health Foundation.

González-Romo, F., José Picazo, J., García Rojas, A., Labrador Horrillo, M., Barrios, V., et al. (2017). Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update. *Revista Española de Quimioterapia*, 30(2), 142–168.

Melo, P., Abreu, S., Barros, L., Do Vale, S., Freitas, P., et al. (2020). Recomendações da SPEDM - Vacinação contra infecções por *Streptococcus pneumoniae* em adultos com diabetes mellitus. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 15, 55–58.

Navarro-Torné, A., Dias, J. G., Hrubá, F., Lopalco, P. L., Pastore-Celentano, L., et al. (2015). Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerging Infectious Diseases*, 21(3), 417–425.

Sexton, D. J. (2018). Invasive pneumococcal (*Streptococcus pneumoniae*) infections and bacteremia. In T. M. File & S. Bond (Eds.), *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/invasive-pneumococcal-streptococcus-pneumoniae-infections-and-bacteremia#H1>

Sempere J, Llamosi M, López Ruiz B, Del Río I, Pérez-García C, Lago D, Gimeno M, Coronel P, González-Camacho F, Domenech M, Yuste J. Effect of pneumococcal conjugate vaccines and SARS-CoV-2 on antimicrobial resistance and the emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes with reduced susceptibility in Spain, 2004–20: a national surveillance study. *Lancet Microbe*. 2022 Aug 3:S2666-5247(22)00127-6. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00127-6. Epub ahead of print. [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(22\)00127-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(22)00127-6/fulltext)

Silva-Costa, C., Gomes-Silva, J., Teodoro, I., Ramirez, M., & Melo-Cristino, J. (2021). Invasive pneumococcal disease in adults in Portugal: The importance of serotypes 8 and 3 (2015–2018). *Microorganisms*, 9(5), 1016. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051016>

Whitney, C. G., Farley, M. M., Hadler, J., Harrison, L. H., Bennett, N. M., et al. (2003). Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 348(18), 1737–1746.