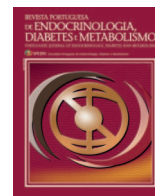




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Guidelines

Recomendações da SPEDM - Vacinação contra Infecções por *Streptococcus pneumoniae* em Adultos com Diabetes Mellitus



Pedro Melo^{a,*}, Silvestre Abreu^b, Luísa Barros^c, Sónia Do Vale^d, Paula Freitas^e, Davide Carvalho^e
em representação do Grupo de Estudo da Diabetes Mellitus da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia

^a Serviço de Endocrinologia / Hospital Pedro Hispano - Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

^b Serviço de Endocrinologia / Serviço Regional de Saúde da Região Autónoma da Madeira, Funchal, Portugal.

^c Serviço de Endocrinologia / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

^d Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo / Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

^e Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-05-26

Accepted/Aceite: 2020-05-28

Online: 2020-07-08

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adulto;

Diabetes Mellitus;

Infecções Pneumocócicas/prevenção e controlo;

Streptococcus pneumoniae;

Vacina Pneumocócica;

Vacinação.

Keywords:

Adult;

Diabetes Mellitus;

Pneumococcal Infections / prevention & control;

Pneumococcal Vaccines;

Streptococcus pneumoniae;

Vaccination.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: pedrocarneiro.melo@ulsm.min-saude.pt /

melo.pedro@netcabo.pt (Pedro Melo)

Serviço de Endocrinologia, Hospital Pedro Hispano, Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513 Senhora da Hora, Portugal.

<https://doi.org/10.26497/na200031>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

R E S U M O

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica que atinge elevados níveis de prevalência em todo o Mundo e concretamente em Portugal, acompanhando-se de significativa morbilidade e mortalidade. Por sua vez, as infecções por *Streptococcus pneumoniae* (Sp, também designado por pneumococos) são muito comuns a nível mundial e condicionam uma elevada morbilidade e mortalidade, nomeadamente nas pessoas com DM. O Sp pode causar infecções graves como meningite e sépsis, sendo mesmo a principal causa de morte por pneumonia a nível global. Especialmente preocupante neste contexto é a doença invasiva pneumocócica (DIP), que habitualmente se manifesta por bacteriemia.

Na pessoa com DM, para além do risco significativamente acrescido de pneumonia e de DIP, com o consequente aumento de mortalidade, o próprio tratamento da pneumonia associa-se a custos significativamente mais elevados.

Uma das estratégias fundamentais para limitar o impacto destas doenças e da sua associação é o recurso a esquemas vacinais específicos, nomeadamente a vacina polissacárida conjugada de 13 valências contra infecções por Sp (Pn13) e a vacina polissacárida de 23 valências contra infecções por Sp (Pn23). Estas vacinas têm demonstrado eficácia contra a pneumonia pneumocócica e a DIP, levando a grandes reduções na sua incidência.

Em concordância com a Direção-Geral da Saúde (DGS), a SPEDM recomenda a utilização das vacinas Pn13 e Pn23 na população adulta (≥ 18 anos de idade) com DM, considerando ser este um grupo com risco acrescido para DIP. Os objectivos da estratégia de vacinação são reduzir a incidência, a morbilidade e a mortalidade por DIP prevenindo as complicações e as sequelas da doença nas pessoas com DM.

Os esquemas vacinais aqui recomendados são sobreponíveis aos propostos pela Norma nº 011/2015 da DGS de 23/06/2015, atualizada a 06/11/2015.

Importa que as vacinas administradas sejam registadas no sistema nacional de informação específico (“Vacinas”) sempre que possível, bem como nos registos clínicos da instituição onde a mesma é administrada. Considerando o carácter evolutivo do panorama epidemiológico, estas recomendações da SPEDM serão periodicamente revistas.

SPEDM Recommendations – Vaccination Against *Streptococcus pneumoniae* in Adults with Diabetes Mellitus

A B S T R A C T

Diabetes *mellitus* (DM) is a chronic disease with a high prevalence worldwide and in Portugal, with significant morbidity and mortality. Moreover, infections by *Streptococcus pneumoniae* (Sp - also known as pneumococcus) are very common and are responsible for a high morbidity and mortality, namely in patients with DM.

Sp may cause serious infections such as pneumonia, meningitis and sepsis, being the main cause of death by pneumonia worldwide. Of particular concern in this context is invasive pneumococcal disease (IPD) which is most commonly manifested by bacteraemia.

In people with DM, in addition to the significantly increased risk of pneumonia and IPD, with the consequent increase in mortality, the treatment of pneumonia is also associated to increased costs.

One of the pivotal strategies to limit the impact of these diseases and their association is the use of specific vaccines, namely pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines (PCV) such as the 13-valent PCV (PCV13) and the 23-valent PCV (PCV23). Both these vaccines have demonstrated to be effective against pneumococcal pneumonia and IPD, leading to considerable decreases in their incidence.

In concordance with the norms issued by the Portuguese General Directorate of Health (DGS), SPEDM recommends the use of PCV13 and PCV23 on the adult population with DM (≥ 18 years), since this group has an increased risk of IPD. The goals of this vaccination strategy are to reduce the incidence, morbidity and mortality due to IPD, preventing complications and sequelae in patients with DM.

The recommended vaccination strategies are in line with the ones proposed by the Portuguese Direcção-Geral da Saúde (DGS), specifically with Norma nº 011/2015 issued on June 23, 2015 and updated on November 6, 2015.

It is of the utmost importance that the administered vaccines are registered in the national “Vacinas” information system as well as in the clinical records of the institution where they are administered. Considering the constant change of the epidemiologic context, these recommendations from SPEDM will be periodically reviewed.

Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica que atinge elevados níveis de prevalência em todo o Mundo e concretamente em Portugal, acompanhando-se de significativa morbilidade e mortalidade.¹⁻³

A DM está cada vez mais presente no universo dos doentes admitidos nos hospitais públicos portugueses (12,2% em 2017), associando-se a uma maior duração de internamento (mediana 10,1 vs 7,1 dias, em 2017; 10,2 vs 7,0 dias em dados provisórios de 2018) e uma maior letalidade intra-hospitalar por todas as causas (nº óbitos/nº utentes 10,7 vs 4,6% em 2017; 10,0 vs 4,3% em dados provisórios de 2018) comparativamente ao verificado na totalidade de utentes admitidos nestes hospitais.³

Por sua vez, as infecções por *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*, também designado por pneumococos) são muito comuns a nível mundial e condicionam uma elevada morbilidade e mortalidade, sobretudo nos extremos da vida e em contextos clínicos que se acompanhem de maior fragilidade, nomeadamente na DM.⁴⁻⁷

O *Sp* pode causar infecções graves como pneumonia, meningite e sépsis, sendo mesmo a principal causa de morte por pneumonia a nível global e responsável por mais mortes por pneumonia do que todas as restantes etiologias combinadas.^{6,8}

Especialmente preocupante neste contexto é a doença invasiva pneumocócica (DIP), definida pelo isolamento do *Sp* no sangue ou noutra local normalmente estéril e que habitualmente se manifesta por bacteriemia.⁴

A maioria dos serotipos de *Sp* causa doença grave, mas a maior parte das infecções pneumocócicas são atribuíveis a um reduzido número de serotipos – estima-se que os 10 serotipos mais comuns sejam responsáveis por cerca de 62% da DIP a nível mundial. A distribuição concreta destes serotipos difere consoante o grupo etário do doente e a área geográfica.⁵

A pneumonia é uma importante causa de morte em Portugal, tendo sido responsável por 5,4% dos óbitos em 2016, sendo que as pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) representam uma das principais causas de internamento.^{9,10} Diversos estudos, nomeadamente um realizado em Portugal, apontam para que entre as principais variáveis associadas a hospitalização por PAC encontra-se a DM.¹¹ Por sua vez, a DM está associada a um maior risco de morte após episódio de PAC.¹²

Também o risco de hospitalização por DIP é superior no caso

da DM quando comparado com grupos de controlo, assim como é maior a mortalidade associada.^{7, 13-15}

Na pessoa com DM, para além do risco significativamente acrescido de pneumonia e de DIP, assim como do consequente aumento de mortalidade, o tratamento da pneumonia associa-se a custos significativamente mais elevados.¹⁶

Vacinas

Uma das estratégias fundamentais para limitar o impacto destas doenças e da sua associação é o recurso a esquemas vacinais específicos. Estão actualmente disponíveis 2 tipos de vacinas antipneumocócicas: a vacina polissacárida conjugada de 13 valências contra infecções por *Sp* (Pn13) e a vacina polissacárida de 23 valências contra infecções por *Sp* (Pn23).^{17,18} Estas vacinas têm demonstrado eficácia contra a pneumonia pneumocócica e a DIP, levando a grandes reduções na sua incidência nos países que já as introduziram.¹⁹⁻²² A utilização destas vacinas tem levado a uma diminuição da prevalência de pneumococos resistentes aos antibióticos e das taxas de portadores desta bactéria.⁴

Atendendo a este perfil de risco e à associação entre DM e DIP, várias Sociedades Científicas têm proposto a vacinação antipneumocócica na diabetes, ainda que com algumas variações nos esquemas recomendados.²³⁻²⁷

Recomendações

Assim, a SPEDM, em concordância com a Norma nº 011/2015 da Direcção-Geral da Saúde de 23/06/2015, actualizada a 06/11/2015, recomenda a utilização das vacinas Pn13 e Pn23 na população adulta (≥ 18 anos de idade) com DM, considerando ser este um grupo com risco acrescido para DIP.²⁸

Embora a Norma estabeleça estas recomendações de vacinação apenas para doentes sob tratamento anti-hiperglicémico, na prática actual tal aplica-se à quase totalidade das pessoas com DM pois, de acordo com as directrizes nacionais e internacionais, o início de farmacoterapia antidiabética está geralmente indicado aquando do diagnóstico da DM.^{23, 26, 29}

Conforme determina a referida Norma, a vacinação confere protecção individual contra os serotipos incluídos nas vacinas, com diferente eficácia e efectividade, consoante o serotipo e a capacidade imunitária dos doentes. A vacinação proposta baseia-

-se numa estratégia de protecção individual que requer esquemas vacinais adequados ao maior risco de contrair DIP, incluindo, para além da Pn13, o aumento do espectro da cobertura de serotipos, através da vacinação complementar com a Pn23. Os objectivos da estratégia de vacinação são reduzir a incidência, a morbidade e a mortalidade por DIP, prevenindo as complicações e as sequelas da doença nas pessoas com DM.²⁸

Neste sentido, e de acordo com a referida Norma, os adultos com DM sem qualquer dose anterior de Pn13 ou Pn23, devem ser vacinados de acordo com o esquema apresentado na Fig. 1.

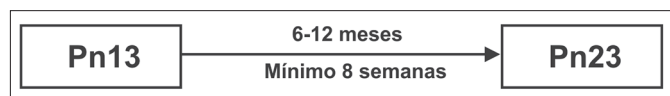


Figura 1. Esquema de vacinação em adultos com DM sem qualquer dose anterior de Pn13 ou Pn23.

Por sua vez, os adultos com DM previamente vacinados com 1 ou 2 doses de Pn23 devem ser vacinados de acordo com o esquema apresentado na Fig. 2.



Figura 2. Esquema de vacinação em adultos com DM previamente vacinados com 1 ou 2 doses de Pn23.

Se forem ultrapassados os intervalos recomendados entre doses, a vacinação deve ser continuada logo que possível, seguindo o mesmo esquema. A existência de antecedentes de DIP não implica qualquer alteração aos esquemas recomendados.

Caso a pessoa com diabetes tenha para além disso uma outra circunstância clínica que a inclua num grupo de risco ainda mais elevado, designadamente situações que impliquem calendários vacinais específicos, dever-se-ão aplicar as respectivas recomendações.²⁸

Importa que as vacinas administradas sejam registadas no sistema de informação nacional de “Vacinas” (boletim de vacinas electrónico), bem como nos registos clínicos da instituição onde a mesma é administrada, assegurando o acesso à informação actualizada sobre as mesmas.

Conclusão

A SPEDM recomenda a utilização das vacinas Pn13 e Pn23 na população adulta com DM, com o objectivo de reduzir a incidência, a morbidade e a mortalidade por DIP. Considerando o carácter evolutivo do panorama epidemiológico, tanto da diabetes como dos riscos associados à infecção pneumocócica, estas recomendações da SPEDM serão periodicamente revistas.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse e Fontes de Financiamento: O autor Davide Carvalho declara ter recebido uma bolsa de investigação e honorários por conferências da Pfizer. Os restantes autores não têm qualquer conflito de interesse no que diz respeito a este artigo. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest and Financial Support: Author Davide Carvalho declares to have received a research grant and conference fees from Pfizer. The remaining authors have no conflict of interest with respect to this article.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels:IDF;2019. [accessed Feb 2020] Available from: <https://www.diabetesatlas.org> 2019
2. Observatório Nacional da Diabetes - Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2016. [accessed Feb 2020] Available from: <https://www.spd.pt/images/bolsas/dfn2015.pdf>
3. Direção Geral da Saúde. Relatório do Programa Nacional para a Diabetes. [accessed Feb 2020] Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/relatorio-programa-nacional-para-a-diabetes-desafios-e-estrategias-2019-pdf.aspx>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Disease factsheet about pneumococcal disease. [accessed Feb 2020] Available from: [https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts 2020](https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts%2020)
5. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. Washington: Public Health Foundation; 2017.
6. GBD Lower Respiratory Infections Collaborators. 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. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1191-210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
7. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015;70:984-9.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Global Pneumococcal Disease and Vaccine. [accessed Feb 2020] Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/global.html> 2018
9. Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas da Saúde 2016. [accessed Feb 2020] Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=277095050&PUBLICACOESmodo=2&xlang=pt 2018
10. Froes F, Diniz A, Mesquita M, Serrado M, Nunes B. Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. *Eur Respir J.* 2013;41:1141-6.
11. Martins M, Boavida JM, Raposo JF, Froes F, Nunes B, Ribeiro RT, et al. Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4:e000181-e.
12. Yende S, van der Poll T, Lee M, Huang DT, Newman AB, Kong L, et al. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax.* 2010;65:870-7. doi: 10.1136/thx.2010.136317.
13. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66:1177-81. doi: 10.1136/jech-2011-200168.
14. Kang C-I, Song J-H, Kim SH, Chung DR, Peck KR, Thamlikitkul V, et al. Risk factors and pathogenic significance of bacteremic pneumonia in adult patients with community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Infect.* 2013;66:34-40.
15. Garrouste-Orgeas M, Azoulay E, Ruckly S, Schwebel C, de Montmollin E, Bedos JP, et al. Diabetes was the only comorbid condition associated with mortality of invasive pneumococcal infection in ICU patients: a multicenter observational study from the Outcomerea research group. *Infection.* 2018;46:669-77. doi: 10.1007/s15010-018-1169-6.
16. Liu K, Lee GC. Healthcare utilisation and cost expenditures for pneumonia in individuals with diabetes mellitus in the USA. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e212-e.
17. EMA. RCM Prevenar 13. Last accessed January 24 2020. [accessed Feb 2020] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/>

- product-information/prevenar-13-epar-product-information_pt.pdf 2019
18. Infarmed. RCM Pneumovax 23. [accessed Feb 2020] Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31684&tipo_doc=rcm 2016
 19. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*.2017;12:e0169368-e.
 20. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*.2015;372:1114-25. doi: 10.1056/NEJMoa1408544.
 21. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*.2017;35:4444-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071.
 22. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*.2018;67:1498-506. doi: 10.1093/cid/ciy312.
 23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*.2020;43:S37-S47. doi: 10.2337/dc20-S001.
 24. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Husein N, Chetty A. Influenza, Pneumococcal, Hepatitis B and Herpes Zoster Vaccinations. *Can J Diabetes*.2018;42 Suppl 1:S142-S4. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.016.
 25. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update. *Rev Esp Quimioter*.2017;30:142-68.
 26. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 diabetes management algorithm - 2020. *Endocr Pract*.2020;26:107-39. doi: 10.4158/CS-2019-0472.
 27. Freedman M, Kroger A, Hunter P, Ault KA, Advisory Committee on Immunization P. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med*.2020 (in press)doi: 10.7326/M20-0046.
 28. Direção Geral da Saúde. Norma 011/2015. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Adultos (≥ 18 anos de idade). [accessed Feb 2020] Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112015-de-23062015-pdf.aspx> 2015
 29. Duarte R, Melo M, Silva Nunes J, Melo PC, Raposo JF, Carvalho D, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na DiabetesTipo 2 – Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD. *Rev Port Diabetes*.2018;13:154-80.