

CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2021

Editores

Renato de Ávila Kfourir e Guido Carlos Levi



Controvérsias em Imunizações – 2021

Copyright© 2022 Renato de Ávila Kfourri e
Guido Carlos Levi (Editores)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra,
por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento do editor.

Todos os direitos desta edição estão reservados a
Segmento Farma Editores Ltda.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Controvérsias em imunizações 2021 / organização Renato de
Ávila Kfourri , – 1. ed. -- São Paulo :
Segmento Farma Editores, 2022.

Bibliografia.

ISBN 978-65-992059-9-6

1. COVID-19 - PANDEMIA 2. Imunização - Brasil
3. Saúde pública 4. Vacinação 5. Vacinação - Leis e legislação
I. Kfourri. Renato.

22-103753

CDD 614.47

Índices para catálogo sistemático

1. Imunizações: saúde pública: ciências médicas 614.47

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129



Impresso no Brasil
2021

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).



Rua Anseriz, 27, Campo Belo – 04618-050 – São Paulo, SP. Fone: 11 3093-3300

www.segmentofarma.com.br • segmentofarma@segmentofarma.com.br • Revisão: Lilian Garrafa e Lia Buratto
Produção Editorial: Lia Buratto • Capa: Josemir Marcolino • Cód. da publicação: 25585.4.2022

CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES 2021

Editores

Renato de Ávila Kfourri e Guido Carlos Levi



Editores

Renato Kfoury

Pediatra infectologista. Diretor da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e Presidente do Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)

Guido Carlos Levi

Infectologista. Membro da Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações da Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo (CPAI)

Autores

Alexsandra Freire da Silva

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis, Coordenação-geral do Programa Nacional de Imunizações

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho

Médica especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Mestre e doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Coordenadora do ambulatório de Eventos Adversos Pós-vacinais e Vacinação do Imunocomprometido, Serviço de Imunologia e Alergia do HCFMUSP

Antonia Maria da Silva Teixeira

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis, Coordenação-geral do Programa Nacional de Imunizações

Celso Granato

Médico Infectologista e Patologista Clínico. Prof. Livre-docente da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp). Diretor Clínico do Grupo Fleury

Eduardo Jorge da Fonseca Lima

Pediatra. Membro do Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Representante Regional da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) de Pernambuco

Eitan N Berezin

Professor titular de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Chefe do setor de Infectologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo

Evelin Placido dos Santos

Mestre em Ciências da Saúde pela Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. Enfermeira Coordenadora da Área Técnica de Imunização do Projeto Xingu da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações – regional SP. Consultora independente

Isabella Ballalai

Pediatra. Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm). Membro do Grupo Consultivo da Vaccine Safety Net da Organização Mundial da Saúde (OMS). Presidente do Grupo de Trabalho em Imunizações da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ)

José Eduardo Levi

Biólogo. Doutor em Microbiologia. Coordenador de Pesquisa e Desenvolvimento da Dasa. Pesquisador do Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo

Juarez Cunha

Pediatra. Intensivista pediátrico. Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) gestões 2019/2020 e 2021/2022. Médico da Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre

Julio Croda

Médico Infectologista da Fundação Oswaldo Cruz, Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Professor da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (SBMT)

Lily Yin Weckx

Professora-associada e Livre-docente da Disciplina de Infectologia Pediátrica, Departamento de Pediatria Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenadora do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE/Unifesp)

Marcela Aparecida Basílio

Enfermeira Obstetra. Especializada em imunização

Maria Cristina de Cunto Brandileone

Núcleo de Meningites, Pneumonias e Infecções Pneumocócicas do Centro de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo

Mayra Martho Moura de Oliveira

Enfermeira. Doutoranda em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestre em Tecnologia de Imunobiológicos pela Fiocruz. Gerente de Farmacovigilância do Instituto Butantan. Diretora da Sociedade Brasileira de Imunizações

Prof. Dr. Marco Aurélio Sáfyadi

Professor Adjunto e Diretor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Presidente do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)

Rosana Richtmann

Infectologista pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Rui Moreira Braz

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações

Introdução

Quanto mais a ciência caminha, mais dúvidas e controvérsias surgem, necessitando de novas investigações e respostas.

Na área das imunizações não é diferente. Embora as lições aprendidas com o uso das vacinas em saúde pública e individual sejam fartas, os avanços não param, e não faltam questionamentos sobre novas estratégias e abordagens preventivas.

Em tempos de pandemia da Covid-19, as vacinas, mais uma vez, vêm mostrando seu valor, sendo a principal arma para enfrentamento da doença.

Além do desenvolvimento das vacinas, atingir elevadas coberturas vacinais tem sido um grande desafio em todo o mundo, e discutir estratégias para sua obtenção é fundamental para o sucesso de qualquer programa de imunizações.

Nosso já tradicional Encontro de *Controvérsias em Imunizações* contribui anualmente para esse debate.

Desejamos a todos uma ótima leitura.

Os editores

Sumário

- 1 Vacinas Covid-19 em gestantes: riscos e benefícios
Rosana Richtmann
- 7 Atualização sobre os desenvolvimentos
diagnósticos de infecção pelo SARS-CoV-2
Celso Granato
- 13 Vacinas Covid-19 em crianças e adolescentes
Marco Aurélio Sáfadi
- 29 Sorologia pós-vacinação contra
Covid-19: há alguma indicação?
José Eduardo Levi
- 35 Vacinas influenza e pneumocócica
conjugada: protegem contra Covid-19?
Juarez Cunha
- 45 Eventos tromboembólicos e miocardite
após vacinas Covid-19: qual o risco?
Lily Yin Weckx

- 53 **Termoestabilidade das diferentes vacinas Covid-19: como estamos?**
Mayra Martho Moura de Oliveira
Marcela Aparecida Basílio
Evelin Placido dos Santos
- 63 **Desafios das coberturas vacinais de rotina em tempos de pandemia: como enfrentar?**
Antonia Maria da Silva Teixeira
Alexsandra Freire da Silva
Rui Moreira Braz
- 93 **Vacina pneumocócica conjugada no Programa Nacional de Imunizações (PNI): necessitamos de novas vacinas?**
Maria Cristina de Cunto Brandileone
- 103 **Vacinas meningocócicas B: como recomendar?**
Isabella Ballalai
- 115 **Vacinação de grupos especiais contra a Covid-19: idosos**
Julio Croda
- 123 **Efetividade da vacina CoronaVac**
Eduardo Jorge da Fonseca Lima
- 133 **Diferentes esquemas de intervalo entre doses das vacinas contra Covid-19**
Ana Karolina Barreto Berselli Marinho
- 145 **Efeitos inespecíficos das vacinas BCG, pólio e tríplice viral podem proteger contra Covid-19?**
Eitan N Berezin

1

Vacinas Covid-19 em gestantes: riscos e benefícios

Rosana Richtmann

Com o intuito de abordar de maneira abrangente o tema, dividirei a discussão em quatro pontos essenciais:

1. Gestante precisa de vacina?
2. Gestante apresenta doença grave?
3. Teoria à prática e dados de vacinação em gestantes.
4. O que conhecemos sobre eventos adversos das vacinas na população de gestantes?

O benefício de se vacinar as gestantes

Em relação à Covid, já dispomos de dados norte-americanos mostrando que as gestantes nos Estados Unidos da América (EUA) apresentam maior necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), maior necessidade de ventilação

mecânica e risco aumentado de evolução para óbito quando comparadas a grupo na mesma faixa etária, não gestantes.

Na mesma linha, os dados nacionais mostram que o número de óbitos de gestantes brasileiras foi de 19,09/100.000, o que corresponde a 11,5% de mortes por síndrome respiratória aguda grave (SRAG), sendo quase a totalidade relacionada à Covid-19. (Ministério da Saúde, maio de 2021, Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe, SIVEP-gripe). Nossa experiência em um hospital de São Paulo revelou que, das 767 gestantes atendidas na maternidade, 58% necessitaram de internação hospitalar e, destas, 22% de internação na UTI. A taxa de óbito foi extremamente baixa quando comparada com os dados nacionais (apenas um óbito na nossa amostra).

O grande desafio do manejo da doença Covid-19 em gestantes está relacionado à limitação do uso de drogas e de terapias como a pronação, que não podem ser realizadas durante a gestação.

Quando analisamos os números em relação à presença de comorbidades e evolução para casos graves, vemos que 58% das gestantes com SRAG não apresentavam qualquer fator de risco, daí a conclusão inicial de que as gestantes necessitam ser vacinadas, independentemente da condição clínica (SIVEP-Gripe).

Segundo dados do Ministério da Saúde, um grande número de gestantes brasileiras já recebeu alguma dose de vacina Covid-19, sendo a maioria da vacina de RNA mensageiro – Pfizer BioNTech.

Mas, afinal, as vacinas de Covid-19 são seguras para as gestantes?

Em teoria, todas as vacinas Covid-19 são consideradas INATIVADAS e, portanto, SEGURAS; mas de que dados de vida real dispomos?

Em junho de 2021, publicação do *New England Journal Medicine* (NEJM), de Shimabukuro e colaboradores, mostrou os dados preliminares de segurança das vacinas genéticas (RNA mensageiro) Pfizer e Moderna para gestantes americanas. A importância destes dados está relacionada à prevenção de Covid-19 e suas consequências nas gestantes e também na saúde do recém-nascido, prevenção de prematuridade, entre outros desfechos. Assim, segundo os sistemas de vigilância de eventos adversos americanos (VAERS e v-safe), foram acompanhadas, do ponto de vista de segurança, mais de 35 mil gestantes vacinadas, com idade variando de 16 a 45 anos, e, desta amostragem, 872 já haviam concluído a gestação. De acordo com os resultados encontrados, houve maior incidência de reação vacinal local ou sistêmica com a segunda dose da vacina quando comparada com a primeira, fato que também vemos na população geral com as vacinas de RNA mensageiro. Reação mais comum foi dor local, fadiga, cefaleia e mialgia, tanto com a vacina da Pfizer quanto com a da Moderna.

Em relação ao momento da gestação e à tomada de vacina, a maioria das gestantes recebeu a vacina entre 14 e 28 semanas de gestação, embora exista amostra importante em todas as fases. Em relação ao desfecho do produto da gestação, não houve diferença na incidência de abortamento espontâneo nem de óbito fetal nas gestantes vacinadas em comparação com os dados da literatura. Do mesmo modo, em relação à frequência de prematuridade, retardo de crescimento intrauterino, anomalias congênitas e óbito fetal, não foram demonstradas diferenças entre o esperado e o relatado na literatura. Esta foi a primeira publicação que, felizmente, nos deu segurança para dar continuidade à indicação de vacinação para gestantes, independentemente da fase da gestação. Quando revisamos os dados brasileiros, vemos

que, após um caso de óbito relacionado à vacina de vetor viral, ocorrido no Rio de Janeiro, de uma gestante com quadro de síndrome de trombose trombocitopênica (único caso registrado no mundo), por questão de segurança foi interrompida a vacinação de gestantes com vacinas de vetor viral, por tempo indeterminado, e dada preferência a vacinas de RNA mensageiro ou inativadas.

Assim, a recomendação nacional, com respaldo da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), é a seguinte:

- O uso de vacinas Covid-19 em gestantes com e sem comorbidades ou fatores de risco deve ocorrer independentemente da indicação médica, sendo apenas necessária, se assim for o desejo da gestante ou puérpera, a apresentação do cartão de pré-natal ou registro do nascimento da criança.
- As gestantes e puérperas deverão ser imunizadas de acordo com o cronograma do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do seu município, com vacinas Covid-19 que não contenham vetor viral, ou seja, CoronaVac e Pfizer.
- Gestantes e puérperas que já tenham recebido a primeira dose da vacina da AstraZeneca/Fiocruz poderão aguardar o término do período da gestação e puerpério (até 45 dias pós-parto) para receber a segunda dose da vacina ou optar por tomar a segunda dose após o intervalo habitual preconizado, preferencialmente da vacina da Pfizer; nos locais onde não estiver disponível, da CoronaVac.
- Mulheres em idade fértil que engravidarem após a administração da primeira dose da vacina AstraZeneca/Fiocruz podem receber a segunda dose após o intervalo habitual

preconizado, preferencialmente da vacina da Pfizer; nos locais onde não estiver disponível, da CoronaVac.

Referências

- Brasil. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à Covid-19. Nota Técnica nº 2/2021-SECovid/GAB/SECovid/MS. Brasília; 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: www.cdc.gov. Acesso em: fev. 2022.
- DATASUS. SIVEP-gripe. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2021>. Acesso em: fev. 2022.
- Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021;384:2273-82.
- Sociedade Brasileira de Imunizações. Atualização do Boletim 011/2021. Arquivos CEM Covid_AMB - AMB. Disponível em: <https://sbim.org.br>. Acesso em: fev. 2022.

2

Atualização sobre os desenvolvimentos diagnósticos de infecção pelo SARS-CoV-2

Celso Granato

Tendo passado cerca de um ano e meio desde a descrição dos primeiros casos de Covid-19 e da infecção pelo SARS-CoV-2, muito temos aprendido com o desenvolvimento e o aprimoramento de técnicas para o diagnóstico da infecção por este vírus, bem como com os critérios de avaliação de respostas vacinais.

Com base na experiência que havíamos adquirido com o surto de influenza H1N1 em 2009, e também considerando a descrição do sequenciamento do genoma viral de SARS em 12 de janeiro de 2020, partiu-se imediatamente para o desenvolvimento de um teste de RT-PCR (*reverse transcription–polymerase chain reaction*) para a detecção de segmentos do RNA viral que fossem relativamente constantes. Essa técnica, como é sabido, é altamente sensível, permitindo a detecção de cerca de cinco cópias de vírus na maioria dos protocolos. Da mesma forma, já

desde os primeiros modelos de protocolos partiu-se para o modelo multiplex, em que vários segmentos genômicos são focalizados com o intuito de se evitar que mutações que certamente surgiriam pudessem tornar o teste incapaz de detectá-las.

Dessa forma, os testes atualmente empregados não apenas são capazes de detectar o genoma viral cerca de 24 a 48 horas antes do aparecimento dos primeiros sinais/sintomas clínicos, como também identificam todas as variantes até aqui descritas.

Entretanto, deve-se sempre ter em mente que há vários protocolos, todos chamados RT-PCR, com características distintas (alvos diferentes, enzimas amplificadoras variadas e modos de detecção diversos), o que faz com que a comparação entre eles seja problemática.

Além desse modelo mais “tradicional” de detecção molecular, surgiram outros semelhantes, ou seja, não exatamente iguais, tais como o RT-PCR e o RT-LAMP (*reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*), que têm a vantagem de ser isotérmicos, isto é, não exigem a ciclagem térmica necessária à reação de RT-PCR – o que os torna mais rápidos, porém discretamente menos sensíveis (ao redor de 85-90% de sensibilidade relativa).

Além desses modelos de identificação molecular, foram desenvolvidos testes para detecção do antígeno da nucleoproteína viral (NP). Eles se baseiam fundamentalmente na técnica de imunocromatografia, semelhante à já usada há muitos anos para detecção do vírus influenza, do VSR (vírus sincicial respiratório), dos rotavírus e dos adenovírus. Forçosamente, eles não têm a mesma sensibilidade das técnicas moleculares, porém são bastante úteis na medida em que são de execução muito mais simples, exigem muito menos infraestrutura para realização e, portanto,

necessitam de pessoal e laboratório muito menos preparados para sua execução.

Grande parte dos assim chamados “testes de farmácia” têm esse desenho. Uma vez que detectam antígeno da nucleoproteína, não sofrem a “interferência” das variantes virais (que se localizam na proteína *spike*). Obviamente eles têm sensibilidade bem inferior e não detectam situações em que a carga viral no RT-PCR esteja abaixo de um Ct de 28, aproximadamente; têm valor pela capilaridade que sua utilização permite e utilidade para diagnóstico de sintomáticos e rastreamento de contactantes.

Em outra vertente dos procedimentos laboratoriais, há os testes para detecção de anticorpos, ou seja, a sorologia.

Inicialmente foram desenvolvidos testes cuja finalidade era permitir o diagnóstico mais tardio, uma vez que na fase inicial da pandemia não havia reagentes em quantidade suficiente para que todos os indivíduos sintomáticos fossem testados. Assim, foram submetidos aos testes moleculares apenas aqueles com quadros clínicos mais intensos, graves, em geral internados em unidade de terapia intensiva (UTI); a maioria das pessoas que tinha quadros mais leves acabava ficando com diagnóstico provável, ou seja, sem confirmação.

Assim, a detecção de anticorpos após 15 dias, em média, após o quadro clínico (mesmo que frustrado), permitia o diagnóstico. Devido à menor variabilidade antigênica, esses testes detectam anticorpos dirigidos contra a nucleoproteína viral e têm o formato de Elisa (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), quimiluminescência ou eletroquimiluminescência, de forma geral. Não são adequados para avaliação da resposta vacinal, exceto para os casos de pessoas imunizadas com vacinas de vírus inativados, portanto “inteiros”.

A seguir começaram a surgir os testes que detectam anticorpos dirigidos contra a proteína *spike* ou, mais especificamente ainda, aqueles que detectam anticorpos dirigidos contra sua porção terminal – exatamente aquela que se liga no receptor celular ACE2 (RBD – ou *receptor binding domain*). Em princípio, são esses anticorpos que teriam a capacidade de “inibir” a ligação dos vírus ao receptor celular; portanto, quando foi utilizada a técnica de inibição desse efeito citopático em cultura de células, esses anticorpos foram denominados “neutralizantes”.

Entretanto, essa técnica exige que os testes sejam realizados em laboratórios de segurança máxima, algo demasiadamente trabalhoso e impraticável, visto que a técnica deve ser empregada em rotina de grandes volumes. Assim, foram feitas simulações dessa atividade neutralizante usando-se as moléculas de RBD e de ACE2 clonadas, simulando uma infecção em cultura de células. Por essas características, a Organização Mundial da Saúde (OMS) prefere usar o termo “anticorpos de ligação”. Entretanto, a experiência da literatura internacional, dos fabricantes de *kits* comerciais e nossa própria experiência têm mostrado que existe forte aproximação entre essas duas variedades de identificação de anticorpos, fazendo com que se possa inferir algum grau de proteção por meio das técnicas de Elisa ou quimiluminescência sorológica para, de certa forma, avaliar “proteção”.

Ainda assim, não se propõe o uso dessas técnicas no plano populacional ou mesmo no individual, mesmo porque ainda não se sabe, nesse momento, quais os níveis de anticorpos necessários para se sugerir proteção nem claramente a durabilidade destes. Os testes de avaliação das diferentes vacinas em uso já há quase um ano utilizam critérios clínicos e apenas em estudos mais acadêmicos ou os realizados internamente pelas firmas produtoras

das vacinas utilizam mais sistematicamente esses recursos. Uma forma de se avaliar laboratorialmente a eficácia vacinal seria a comparação de níveis e de duração da detectabilidade de anticorpos medidos por essas técnicas que simulam a neutralização em culturas de células.

Sabe-se também que a resposta imune contra vírus tem importante componente celular, ou seja de células T. Entretanto os testes do tipo IGRA (*interferon gamma release assay*) estão apenas agora sendo comercializados e ainda não há critérios muito nítidos para a sua interpretação.

Referências

- Caruana G, Croxatto A, Coste AT, et al. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(9):1178-82.
- Galipeau Y, Greig, Liu G, et al. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. *Front Immunol.* 2020;11:610688.
- Kubina R, Dziedzic A. Molecular and Serological Tests for COVID-19: a Comparative Review of SARS-CoV-2 Coronavirus Laboratory and Point-of-Care Diagnostics. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(6):434.
- Liu X, Liu C, Liu G, et al. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics.* 2020;10(17):7821-35.
- Shi J, Han D, Zhang R, et al. Molecular and Serological Assays for SARS-CoV-2: Insights from Genome and Clinical Characteristics. *Clin Chem.* 2020;66(8):1030-46.
- Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol.* 2020;30(3):e2106.

3

Vacinas Covid-19 em crianças e adolescentes

Marco Aurélio Sáfadi

Introdução

Um dos aspectos mais intrigantes da pandemia causada pela Covid-19, presente em todo o mundo, consiste no fato de que crianças e adolescentes apresentam em sua maioria formas clínicas leves ou assintomáticas da doença, com menor risco de complicações, hospitalizações e óbitos quando comparado ao de adultos, em particular aqueles acima de 50 anos de idade.

Várias hipóteses foram formuladas para tentar explicar esse fenômeno (expressão da enzima conversora da angiotensina tipo 2 [ECA-2]), que funciona como receptor da entrada do vírus, exposição recente a outros coronavírus (proteção cruzada, peculiaridades da qualidade da resposta imune, entre outros), porém as razões ainda são incertas.

Os estudos de soroprevalência populacionais por grupo etário, realizados recentemente, demonstram que as taxas encontradas em crianças de 5 a 11 anos são similares às dos adolescentes e superiores às taxas de soroprevalência em adultos. Este achado confirma as evidências epidemiológicas que apontavam que crianças e adolescentes são expostos ao vírus da mesma forma que adultos. O papel das crianças na transmissão também já foi demonstrado em diversos estudos, particularmente das crianças maiores, sendo hoje reconhecidas como possíveis vetores de transmissão, mesmo que eventualmente com menor relevância que adultos.

Carga da Covid-19 em crianças e adolescentes no Brasil

Até o início de dezembro de 2021, haviam sido confirmados no Brasil aproximadamente 22 milhões de casos, 2 milhões e duzentas mil hospitalizações e 617 mil óbitos por Covid-19.

Entre as hospitalizações por Covid-19, aproximadamente 34 mil foram notificadas entre crianças e adolescentes menores de 19 anos de idade. Entretanto, o dado que mais chama a atenção e preocupa é que houve a confirmação de mais de 2.500 mortes atribuídas à Covid-19 neste grupo etário. Crianças acima de 5 anos e adolescentes representaram ~50% destas mortes. Entre crianças e adolescentes hospitalizados por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por Covid-19 no Brasil, a taxa de letalidade foi de 7%.

Para se ter uma compreensão da importância destes achados, nos Estados Unidos da América (EUA), entre março de 2020 e maio de 2021, a Covid-NET identificou 3.106 crianças e adolescentes de 0 a 17 anos hospitalizadas com infecção pelo

SARS-CoV-2. Aproximadamente 30% das crianças internadas apresentaram Covid-19 grave e a taxa de letalidade entre as crianças internadas foi de apenas 0,5%. Outros dados entre crianças hospitalizadas por Covid-19 nos EUA identificaram taxas de letalidade similares, em geral entre 0,5% e 2%.

Uma análise das taxas de mortalidade (mortes por milhão) atribuídas à Covid-19, até novembro de 2021, mostra índices de aproximadamente 41 mortes por milhão entre crianças e adolescentes no Brasil. Quando comparamos com outros países, em período similar, encontramos taxas de 11 mortes por milhão nos EUA e 4,5 mortes por milhão no Reino Unido, mais uma vez destacando uma carga de doença com maior gravidade neste grupo etário no nosso país (**Gráfico 1**).

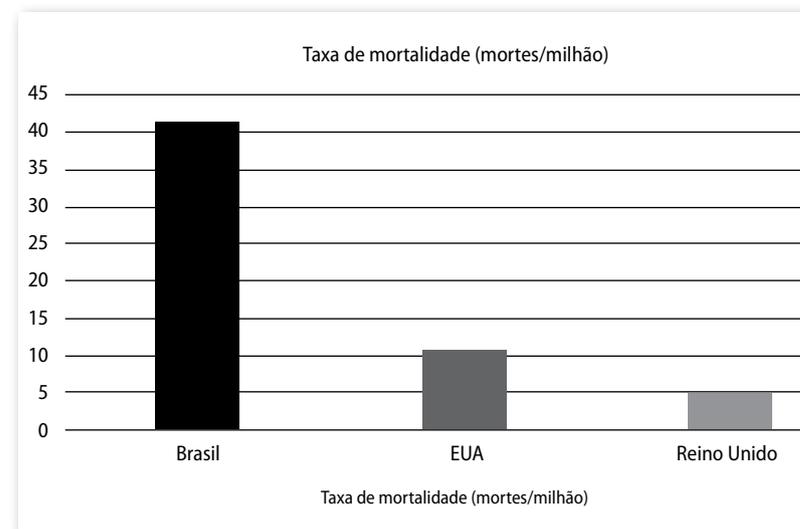


Gráfico 1. Taxas de mortalidade entre crianças e adolescentes menores de 19 anos associadas à Covid-19 no Brasil, EUA e Reino Unido.

Como exercício de comparação com outras doenças associadas a mortes em crianças, calculamos as mortes causadas por algumas das doenças passíveis de prevenção por vacinas no Brasil (doença meningocócica, gastroenterite por rotavírus, influenza no ano da pandemia por H1N1, hepatite A, varicela, meningite pneumocócica) nos anos que precederam a introdução das vacinas contra estas doenças no Programa Nacional de Imunizações (PNI). Nenhuma destas doenças provocou número igual de mortes ao da Covid-19 em menores de 19 anos ao longo de um ano.

Além da SRAG causada pela Covid-19, foram notificados, até o dia 27 de novembro de 2021, 2.435 casos suspeitos da síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), uma outra apresentação clínica potencialmente grave da doença descrita em crianças e adolescentes. Deste total de casos notificados, 1.412 (58%) foram confirmados, resultando em 85 óbitos. As informações contidas no formulário de notificação publicado no *Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde* demonstram que, além da febre, os sintomas mais comumente relatados nas crianças com SIM-P foram os gastrointestinais (dor abdominal, diarreia, náuseas ou vômitos), presentes em cerca de 83,5% (n = 1091) dos casos, *rash* cutâneo em 55,0% (n = 719) dos pacientes, conjuntivite em 39,5% (n = 516), alterações cardíacas em 59,2% (n = 774), hipotensão arterial ou choque em 35,5% (n = 464) e alterações neurológicas, como cefaleia, irritabilidade, confusão mental ou convulsão em 48,0% (n = 628) das crianças acometidas. Cerca de 65,0% (n = 849) das crianças apresentaram sintomas respiratórios, incluindo coriza, odinofagia, tosse, dispneia ou queda da saturação.

Aqui, mais uma vez, faz-se importante destacar o fato de que no Brasil a experiência com os casos de SIM-P mostrou risco de

morte muito superior ao observado em outros países. Entre as crianças hospitalizadas por SIM-P, a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ocorreu em 44,5% dos casos e a letalidade foi de 6% (cerca de 5 vezes superior à relatada nos EUA). Entre os sobreviventes, sequelas cardiovasculares, respiratórias e neurológicas foram descritas. Em publicação realizada pelo grupo do Ministério da Saúde em parceria com especialistas, observa-se que 64% das crianças/adolescentes hospitalizados pela SIM-P no Brasil tinham entre 1 e 9 anos de idade (mediana de idade: 5 anos) e aproximadamente 75% dos casos tinham ocorrido em crianças sem relato de comorbidades prévias.

Um outro aspecto das consequências da Covid-19 é a chamada Covid longa, ou seja, a persistência de sintomas com impacto nos sistemas sensorial, neurológico e cardiorrespiratório, bem como na saúde mental, associados à doença meses após a infecção ter ocorrido. Os resultados dos estudos de seguimento de crianças e adolescentes acometidos pela Covid-19 ainda estão em curso, com o objetivo de fornecer evidências mais robustas sobre o real impacto da Covid longa no grupo pediátrico, mas evidentemente é mais uma das faces da doença que deve ser considerada nas análises de riscos associados à infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças.

Evidências de segurança, imunogenicidade, eficácia e efetividade da vacina BNT162b2 (Pfizer) em crianças e adolescentes

As crianças e os adolescentes, em função do menor risco de complicações graves da Covid-19, foram definidos como não prioritários na ordem de distribuição dos programas de imunização em todo o mundo. Entretanto, nos locais onde os grupos prioritários

já foram contemplados com a imunização, a progressão da vacinação para os adolescentes passa a ser um caminho desejável. Na hierarquia de prioridade, decidiu-se vacinar inicialmente crianças e adolescentes portadores de comorbidades e a seguir estender a vacinação às crianças e adolescentes saudáveis.

Vacina BNT162b2 (Pfizer)

A autorização de uso da vacina Pfizer em adolescentes foi baseada em estudo de fase III, que incluiu 2.126 participantes de 12 a 15 anos. A maioria dos participantes era branca (85%), 90% dos adolescentes eram *naive* para o SARS-CoV-2, e imunocomprometidos não foram incluídos. Os participantes foram randomizados em uma razão de 1:1 para receber duas doses da vacina de 30 µg ou placebo, com 21 dias de intervalo. Na análise de imunogenicidade, a razão da média geométrica de anticorpos neutralizantes após a dose dois em participantes de 12 a 15 anos, em relação aos participantes de 16 a 25 anos, foi de 1,76 (intervalo de confiança [IC] 95%, 1,47 a 2,10), cumprindo o critério de não inferioridade (limite inferior de IC 95% superior a 0,67). Foi ainda possível uma análise de eficácia, com observação de 16 casos, pelo menos 7 dias após a segunda dose da vacinação, todos eles observados no grupo que recebeu placebo.

Em relação à segurança, foi verificado após a implementação da vacinação de adolescentes em diversos países que existe um risco raro da ocorrência de miocardite/pericardite após as vacinas de RNAm, tanto com a Pfizer/BioNTech como com a Moderna, mais comumente após a segunda dose destas vacinas, dentro dos primeiros dias após a vacinação e com maior risco em pessoas do sexo masculino.

Este achado motivou uma análise conduzida pela ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), órgão responsável pelas recomendações de vacinação nos EUA, comparando os riscos e os benefícios oferecidos pela imunização com as vacinas de RNAm (Pfizer e Moderna) no contexto epidemiológico americano. A conclusão da ACIP foi de que os benefícios da vacinação (prevenção de casos, hospitalizações e mortes) deste grupo etário superavam os riscos (ocorrência de casos de miocardite) em todos os grupos etários para os quais a vacinação está recomendada, tanto adolescentes como adultos jovens. Importante se faz destacar que os casos de miocardite observados como evento adverso da vacina de RNAm para Covid-19 têm sido quase sempre muito menos graves do que a miocardite na mesma faixa etária causada pela própria Covid-19 e do que miocardites observadas após outras causas, implicando menos dias de internação (em média 3 dias) e menor necessidade de admissão em unidades de terapia intensiva.

Em estudo realizado no Canadá, um dos interessantes achados foi a constatação da influência do intervalo entre as doses da vacina no risco da ocorrência da miocardite: intervalos entre as duas doses da vacina BNT162b2 (Pfizer), de até 30 dias, mostraram razão de risco 5,5 vezes maior (IC 95% = 3,1-9,6) para a ocorrência de miocardite do que quando o intervalo era de pelo menos 56 dias. Este achado, junto com a consistente melhora da resposta imune quando intervalos maiores do que 30 dias são utilizados com esta vacina, sustenta a recomendação da implementação de programas de vacinação com pelo menos oito semanas de intervalo entre as duas doses da imunização primária.

Após a introdução da imunização de adolescentes com a vacina BNT162b2 (Pfizer), diversos estudos de efetividade foram já

publicados, com dados de mundo real da experiência de uso da vacina nos EUA, Israel e Reino Unido.

Estudo de coorte retrospectiva, realizado em Israel, estimou a efetividade da vacina contra infecções por SARS-CoV-2 confirmadas laboratorialmente pelo exame PCR, entre adolescentes de 12 a 15 anos vacinados com duas doses separadas por 21 dias. Os resultados foram consistentes, com demonstração de efetividade da vacina BNT162B2, 8-28 dias após a segunda dose, de 91,5% (IC 88,2%-93,9%). No período de seguimento do estudo, nenhum dos adolescentes vacinados que se tornaram SARS-CoV-2-positivos nos dias 1 a 28 após a segunda dose da vacina foi hospitalizado.

Nos EUA, após a recomendação de vacinação de adolescentes, estudo caso-controle conduzido em 16 estados entre 1º de junho e 30 de setembro de 2021, a efetividade de duas doses da vacina Pfizer/BioNTech contra a hospitalização por Covid-19 foi avaliada entre crianças e adolescentes de 12 a 18 anos. A exemplo do que havia sido observado em Israel, a efetividade de duas doses da vacina Pfizer/BioNTech contra hospitalização por Covid-19 foi robusta, de 93% (IC 95% = 83%-97%), em um período em que a variante Delta era protagonista das infecções nos EUA. Todos os 77 adolescentes internados em unidades de terapia intensiva, todos os 29 adolescentes que foram considerados como tendo Covid-19 grave e os dois óbitos registrados ocorreram entre adolescentes não vacinados. Em estudo realizado nos EUA, a efetividade estimada de duas doses da vacina Pfizer/BioNTech contra SIM-P foi de 91% (IC 95% = 78%-97%). Entre os pacientes com SIM-P que necessitaram de suporte de vida, todos eram não vacinados.

Os estudos em crianças menores de 12 anos com a vacina de RNAm da Pfizer tiveram inicialmente, na fase I, a definição de concentração da dose a ser utilizada. Para as crianças de 5 a 11 anos a dose escolhida para ser testada foi a de 10 µg (um terço da usada nos adolescentes e adultos), e para as crianças menores de 5 anos a dose escolhida foi a de 3 µg (um décimo da dose de adultos e adolescentes). A vacina nesta apresentação pediátrica encontra-se autorizada para uso em crianças de 5 a 11 anos no Brasil.

Nos estudos de fases II/III, uma vez definida a dose, os objetivos primários foram de avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade (resposta de anticorpos [AC] – por método de *immunobridging* – ou seja, de demonstração de não inferioridade da resposta de AC neutralizante 7 dias após a segunda dose em relação ao grupo comparador, de 16 a 25 anos, onde houve demonstração de eficácia). Como objetivos secundários, entre outros, foi estabelecida a investigação de eficácia para prevenção de doença. Além disso estão também avaliando eficácia contra infecção assintomática.

Neste estudo de fases II/III, os participantes foram aleatoriamente randomizados em uma razão de 2:1 para receber duas doses da vacina BNT162b2 na dosagem identificada durante o estudo de fase I ou placebo. As respostas imunes um mês após a segunda dose da vacina BNT162b2 foram comparadas com as observadas em adolescentes e adultos de 16 a 25 anos do ensaio pivotal com duas doses de 30 µg de BNT162b2. A eficácia da vacina Covid-19, 7 dias ou mais após a segunda dose, foi também avaliada.

No estudo, que incluiu 2.268 participantes de 5 a < 12 anos de idade, após duas doses da vacina BNT162b2, em uma apresentação com 10 µg (um terço da utilizada em adolescentes e adultos),

as crianças apresentaram resposta de anticorpos neutralizantes em concentrações similares às observadas em adolescentes e adultos de 16 a 25 anos. Um mês após a segunda dose, a razão média geométrica de anticorpos neutralizantes em crianças de 5 a 11 anos sobre aqueles de 16 a 25 anos de idade foi de 1,04 (IC 95% = 0,93 a 1,18), atendendo ao critério de não inferioridade.

Além disso, houve demonstração de eficácia de 90,7% (IC 95% = 67,7 a 98,3%) para a prevenção da Covid-19 pelo menos 7 dias após a segunda dose e em um período de aproximadamente 2 a 3 meses. Não foram observados, nestes estudos, eventos adversos graves associados à vacinação, com um perfil de reatogenicidade favorável. Os dados de farmacovigilância reportados nos EUA pelo sistema de vigilância de eventos adversos (VAERS, do inglês, *vaccine adverse event reporting system*) foram apresentados recentemente em uma reunião da ACIP. Neste relatório, os dados disponibilizados apontam para a manutenção da avaliação favorável à vacinação dessas crianças.

Nos EUA, até a data de 9 de dezembro, 7.141.428 doses da vacina pediátrica da Pfizer já tinham sido administradas em crianças de 5 a 11 anos (5.126.642 destas como primeira dose e 2.014.786 como segunda dose). A vacina demonstrou perfil de reatogenicidade adequado, sendo a quase totalidade dos eventos adversos classificados como não sérios (97%) caracterizados basicamente por febre, dor de cabeça, vômitos, fadiga e inapetência. As reações mais frequentemente relatadas foram leves a moderadas em gravidade, na maioria das vezes no dia seguinte à vacinação – ligeiramente mais frequentes após a segunda dose e transitórias na sua natureza.

Houve o relato de apenas oito casos de miocardite em mais de sete milhões de doses administradas (dois casos após a primeira

dose e seis casos após a segunda dose), todos eles classificados como de evolução clínica favorável. Estes dados preliminares mostram, portanto, risco menor deste evento adverso comparado ao risco previamente observado em adolescentes e adultos jovens após a vacinação.

Vacina de vírus inteiro, inativado (CoronaVac, do laboratório Sinovac)

Existem publicados estudos de fases I e II com crianças e adolescentes de 3 a 17 anos, mostrando que, após duas doses da vacina CoronaVac (em duas concentrações diferentes – 1,5 µg e 3,0 µg), as taxas de soroconversão de anticorpos neutralizantes foram superiores a 96%, sendo os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos com 3,0 µg superiores àqueles induzidos pela dose de 1,5 µg. Nas crianças e adolescentes de 3 a 17 anos que receberam duas doses com 3,0 µg, houve 100% de soroconversão, com resposta de anticorpos neutralizantes em concentrações (142,2) não inferiores às observadas em adultos de 18 a 59 anos (44,1) e maiores de 60 anos (42,2), respectivamente.

Mais recentemente foram apresentados os dados de farmacovigilância de eventos adversos em crianças de 3 a 17 anos na China e no Chile. Os dados do Chile, publicados na página oficial do Ministério da Saúde daquele país, informam que já foram administradas mais de três milhões de doses de vacina neste grupo etário, com notificação de 319 eventos adversos, correspondendo a 0,01% das doses administradas – a maioria deles considerados não graves. Entre os eventos adversos classificados como graves, a anafilaxia foi o mais frequente, reportada com uma taxa de 0,27 para cada 100.000 doses administradas, seguida de convulsões,

reportadas em uma taxa de 0,24 casos por 100.000 doses. Na China, até o dia 5 de dezembro de 2021, mais de 211 milhões de doses da vacina CoronaVac haviam sido administradas à população de 3 a 17 anos. Os eventos adversos da CoronaVac coletados entre a população de 3 a 17 anos na China caracterizaram-se principalmente por reações não graves (14.314 casos; proporção 89,16%; taxa de notificação 6,78 casos em 100.000 doses) com apenas 550 consideradas graves (taxa de notificação de 0,26 casos/100.000 doses).

Foram também compartilhados dados preliminares de um estudo de efetividade que está sendo conduzido no Chile, e os resultados, que incluíram análises de efetividade para diversos desfechos da Covid-19 em aproximadamente dois milhões de crianças de 6 a 16 anos de idade, mostraram que, após 7 dias da segunda dose da vacina, foi observada, em relação às crianças não vacinadas, efetividade de 74,23% (IC 95% = 72,7-75,6) contra infecção por SARS-CoV2, 74,12% (IC 95% = 72,3-75,7) contra Covid-19 sintomática e 90,24% (IC 95% = 79,1-95,4) contra hospitalização por Covid-19. Neste estudo nenhuma das crianças que necessitaram de ingresso em UTI ou que morreram era vacinada com CoronaVac. Importante destacar que estes resultados foram obtidos no período que precedeu a circulação da variante Ômicron, sendo ainda desconhecida a efetividade das vacinas inativadas contra esta.

Alguns países, como a Argentina e o Chile, já iniciaram a vacinação de crianças acima de três anos, com vacinas de vírus inteiros inativada dos fabricantes chineses Sinopharm e Sinovac, respectivamente. No Brasil a vacina está autorizada para uso em crianças de 6 anos ou mais, sem histórico de imunossupressão.

Considerações finais

Conforme demonstrado, a despeito do menor risco de complicações da doença em crianças quando comparado ao de aos adultos, a carga da Covid-19 em crianças no Brasil está longe de ser negligenciável, com taxas de letalidade e de mortalidade associadas à doença muito maiores que as registradas em outros países, merecendo um olhar diferenciado e cauteloso por parte das autoridades responsáveis pelas políticas de saúde pública no nosso País.

A menor gravidade da Covid-19 em crianças quando comparada com adultos fez com que, infelizmente, houvesse uma subestimação da sua real carga neste grupo etário. Os estudos com as vacinas de RNAm (BNT162b2) da Pfizer e a vacina CoronaVac demonstraram que a doença e suas complicações são passíveis de prevenção, inclusive em adolescentes e crianças. Aumentar o universo de vacinados oferece, além da proteção direta da vacina, possibilidade de redução das taxas de transmissão do vírus e das oportunidades de surgimento de variantes. Os eventos adversos relatados tanto nos estudos clínicos como nos dados de farmacovigilância de mundo real ocorrem de forma rara e em frequência substancialmente menor que os benefícios da vacinação.

Os critérios para introdução de uma vacina em um programa de imunizações não se resumem à prevenção das mortes relacionadas à doença contra a qual se deseja uma intervenção. Conforme salientado no texto, influenza, diarreia por rotavírus, varicela, hepatite A, meningite meningocócica, entre outras doenças, faziam menos vítimas ao longo de um ano do que a Covid-19 em pediatria, e não hesitamos em incorporar em programas de saúde pública vacinas para a prevenção destas doenças e de suas

complicações. Vacina-se para prevenir hospitalizações, sequelas, uso de antibióticos, visitas aos serviços de saúde, ocupação de leitos em UTI, entre outros. Além de tudo isso, a vacinação propicia aos vacinados a redução do risco de transmissão do vírus, contribuindo para a diminuição de sua circulação na comunidade. Existem justificativas éticas, epidemiológicas, sanitárias e de saúde pública para a vacinação da população pediátrica.

A presença de uma variante como a Ômicron, com maior transmissibilidade, mesmo levando em conta sua menor severidade, torna grupos não vacinados (como crianças) mais fragilizados ao risco da infecção e de suas complicações, conforme vem sendo observado em outros países com presença desta variante. Neste contexto epidemiológico, a ampliação do benefício da vacinação a este grupo etário é uma prioridade em nosso país.

Referências

Advisory Committee on Immunization Practices. ACIP meeting. November 2021. Epidemiology of Covid-19 in Children Aged 5 –11 years.

Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico 91. Doença pelo Novo Coronavírus – Covid-19. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/boletins-epidemiologicos/numeros-recentes/numeros-recentes>. Acesso em: fev. 2022.

_____. Boletim epidemiológico. Doença pelo Novo Coronavírus – Covid-19. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos-Covid-19/2021/boletim_epidemiologico_Covid_92_10dez21.pdf/view. Acesso em: fev. 2022.

_____. Casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação – Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/>. Acesso em: fev. 2022.

Buchan SA, Seo CY, Johnson C, et al. Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/ppCovidwho-293525>. Acesso em: fev. 2022.

Center for Disease Control and Prevention – CDC Awardee Covid-19 Vaccination Planning Meeting. Adverse events among children ages 5–11 years after Covid-19 vaccination: updates from v-safe and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/05-Covid-Su-508.pdf>. Acesso em: fev. 2022.

Center for Disease Control and Prevention – CDC Science Brief: Transmission of SARS-CoV-2 in K-12 schools. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/transmission_k_12_schools.html. Acesso em: fev. 2022.

_____. Demographic Trends of Covid-19 cases and deaths in the US reported to CDC. Disponível em: <https://Covid.cdc.gov/Covid-data-tracker/#demographics>. Acesso em: fev. 2022.

_____. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Coronavirus disease 2019 (Covid-19) vaccines. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>. Acesso em: 6 jul. 2022.

_____. Clinical considerations; myocarditis and pericarditis after receipt of mRNA Covid-19 vaccines among adolescents and young adults. May 28, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/Covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>. Acesso em: 6 jul. 2022.

Chile. Ministerio de Salud. ESAVI asociados a vacunación SARS-CoV-2 en Chile. Disponível em: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/01/segundo-informe-estadistico-pediatria-V3-VVG-LHD-asvVVG.pdf>. Acesso em: fev. 2022.

Chile. Resultados preliminares do estudo de efetividade. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/aprovada-ampliacao-de-uso-da-vacina-coronovac-para-criancas-de-6-a-17-anos/sei_25351-905522_2021_83-4.pdf. Acesso em: fev. 2022.

Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(3):239-50.

Glatman-Freedman A, Hershkovitz Y, Kaufman Z, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine in Adolescents during Outbreak of SARS-CoV-2 Delta Variant Infection, Israel, 2021. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(11):2919-22.

NBC New York. “Striking Increase” - NY Urgent Advisory as Child COVID Hospitalizations Quadruple. Disponível em: <https://www.nbcnewyork.com/news/coronavirus/striking-increase-ny-urgent-advisory-to-pediatricians-as-child-covid-hospitalizations-quadruple/3467510/>. Acesso em: fev. 2022.

Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech mRNA Vaccination Against Covid-19 Hospitalization Among Persons Aged 12-18 Years - United States, June-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(42):1483-88.

Relvas-Brandt LA, Assis DM. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: estudo seccional dos casos e fatores associados aos óbitos durante a pandemia de Covid-19 no Brasil, 2020. *Epidemiol Serv Saúde.* 2021;30(4):e2021267.

Safadi MA. The intriguing features of Covid-19 in children and its impact on the pandemic. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(3):265-8.

United Kingdom. Deaths registered weekly in England and Wales, provisional. UK. Disponível em: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datasets/weeklyprovisionalfiguresondeathsregisteredinenglandandwales>. Acesso em: fev. 2022.

Walter E, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *NEJM.* 2021;386:35-46.

Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, et al; Covid-NET surveillance team. Risk Factors for Severe Covid-19 in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(4):e137-45.

4

Sorologia pós-vacinação contra Covid-19: há alguma indicação?

José Eduardo Levi

A resposta simples à pergunta do título é **não**. Até o presente momento, os órgãos regulatórios, como U.S. FDA (U.S. Food and Drug Administration) e Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) contraindicam expressamente a realização de um teste sorológico após a vacinação contra o SARS-CoV-2 como eventual indicativo de proteção. No entanto, tais testes são regularmente oferecidos por laboratórios clínicos e bastante utilizados inclusive por profissionais de saúde.

A busca por um correlato laboratorial de proteção, seja pós-vacina ou pós-doença (ou ambos), é importante e poderá contribuir com o uso racional dos imunizantes. Embora não seja prática comum na vacinologia, existem exemplos de testes que fornecem um correlato de proteção, como o teste de anti-HBs quantitativo e a vacina hepatite B. Nesse caso, quando o valor deste marcador está acima de

10 mUI/mL, entende-se que o indivíduo está protegido da infecção, podendo-se atingir tais níveis na infecção natural também.

Na realidade, em todos os estudos de vacinas Covid-19 emprega-se algum teste laboratorial na tentativa de se estabelecer um correlato de proteção, ou ao menos avaliar a resposta imune da maneira mais evidente, que é a produção de anticorpos contra o antígeno vacinal. Mas apenas a medida da quantidade de anticorpos é obviamente insuficiente, já que a simples presença destes não se relaciona com proteção em muitas infecções virais. Por exemplo, praticamente 100% dos indivíduos infectados pelo HIV apresentam anticorpos anti-HIV e, se não tratados, a grande maioria virá a desenvolver Aids (síndrome da imunodeficiência humana). Portanto, faz-se necessário qualificar os anticorpos produzidos, pelo menos *in vitro*.

O teste mais aceito e utilizado para tal finalidade é o de neutralização, em suas diferentes vertentes. De forma resumida, é necessária uma linhagem celular suscetível à infecção pelo agente investigado e uma cepa viral que reconhecidamente infecte esta linhagem, levando à produção significativa do vírus em cultura. Faz-se então a incubação do vírus com o soro do vacinado em diferentes concentrações e, sempre se comparando com padrões negativo (suscetível) e positivo (imune e protetivo), obtém-se um percentual de proteção em relação ao soro empregado como controle positivo. No caso da Covid-19, estes testes são intensamente empregados, por exemplo, para se avaliar a proteção contra as variantes de atenção e preocupação do SARS-CoV-2, uma vez que as vacinas de primeira geração foram todas desenhadas usando-se como protótipo o vírus da sequência original de Wuhan. No entanto, estes testes de neutralização são bastante trabalhosos e, quando realizados

com vírus vivos só podem ser executados em laboratórios que possuam nível de biossegurança 3, restringindo muito o acesso a esta metodologia. O vírus vivo pode ser substituído por pseudovírus, que não tem risco infeccioso, mas ainda assim o método é bastante complexo e custoso.

Como alternativa, recentemente foi desenvolvido um ensaio que procura mimetizar a etapa crítica do processo infeccioso pelo SARS-CoV-2, que é a ligação do domínio de ligação da proteína de superfície S viral (*receptor binding domain*) ao receptor celular, a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2). Na ausência do anticorpo, estas duas moléculas sintéticas, presentes no ensaio, se ligam com alta afinidade. Na presença de anticorpos provenientes da amostra de soro/plasma do paciente em análise, esta ligação é bloqueada, e o percentual de inibição, mensurado. Embora artificial, estudos clínicos mostram que este ensaio tem boa correlação com proteção clínica e tem sido utilizado na rotina laboratorial diagnóstica.

Ao longo de 2020, os testes sorológicos para SARS-CoV-2 foram sendo desenvolvidos e aprimorados com o objetivo de se diagnosticar exposição prévia ou recente ao vírus. Sabe-se que a proteína S do *spike* viral é a mais imunogênica e reconhecida pelo sistema imune humano. Desta maneira, a S ou suas subunidades são utilizadas na maioria dos ensaios imunoenzimáticos e imunocromatográficos (testes rápidos), detectando anticorpos de ligação (*binding antibodies*), assim denominados para ser diferenciados dos neutralizantes. Quando a opção é por um ensaio de subunidade, utiliza-se como antígeno o domínio RBD.

Na prática diagnóstica estes ensaios algumas vezes têm sido oferecidos como sendo de “anticorpos neutralizantes”, tratando-se obviamente de uma simplificação, ou mesmo de um erro,

deliberado ou inconsciente, já que o que se mede é meramente a presença de anticorpos que reconhecem a proteína S ou RBD, mas não se avalia a capacidade destes anticorpos de neutralizar a infecção viral.

No entanto, estudos teóricos, valendo-se dos dados publicados de eficácia das vacinas em uso, conseguiram demonstrar que tanto os percentuais de neutralização *in vitro* quanto os títulos normalizados de IgG anti-S têm boa correlação com a proteção verificada *in vivo*, permitindo que possam ser adotados como bons correlatos de proteção. Evidente que medir apenas anticorpos anti-S não fornece uma informação completa da resposta imune, havendo tanto anticorpos neutralizantes cujos epítomos não estão na proteína S como também epítomos de neutralização na região N-terminal da proteína S, que não estão inclusos nos testes de formato anti-S1/RBD.

Ainda assim, empregando-se uma normalização baseada nos títulos verificados com os plasmas de pacientes convalescentes dos próprios estudos de fase II/III, observa-se excelente correlação dos níveis de IgG anti-S ou anti-S1/RBD com as respectivas eficácias vacinais. A recente disponibilização de um soro-padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS), com títulos informados em unidades internacionais/mL e a determinação dos valores em unidades arbitrárias de anticorpos de ligação (títulos estes associados aos percentuais de eficácia vacinal), deve permitir, em futuro próximo, o surgimento de um correlato laboratorial universal de proteção, acelerando as avaliações dos imunizantes de segunda geração e fornecendo parâmetros confiáveis para o uso desta informação na rotina clínica e laboratorial.

Referências

- Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with a high attack rate. *J Clin Microbiol.* 2020;58(11):e02107-20.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Nota técnica nº33/2021/SEI/GEVIT/GGTPS/DIRE3/ANVISA. Brasília; 30 mar. 2021.
- Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine.* 2021;39(32):4423-28.
- Edara V-V, Hudson WH, Xie X, et al. Infection and vaccine-induced neutralizing-antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 variants. *N Engl Med.* 2021;385(7):664-6.
- Feng S, Phillips DJ, White T, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(11):2032-40.
- Jack AD, Hall AJ, Maine N, et al. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis.* 1999;179:489-92.
- Khoury DS, Wheatley AK, Ramuta MD, et al. Measuring immunity to SARS-CoV-2 infection: comparing assays and animal models. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:727-38.
- Meyer B, Reimerink J, Torriani G, et al. Validation and clinical evaluation of a SARS-CoV-2 surrogate virus neutralisation test (sVNT). *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2394-403.
- Tan CW, Chia WN, Chen MI-C, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test (sVNT) based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike (RBD) protein-protein interaction. *Nat Biotechnol.* 2020;38:1073-78.
- U.S. Food and Drug Administration – U.S. FDA. FDA In Brief: FDA Advises Against Use of SARS-CoV-2 Antibody Test Results to Evaluate Immunity or Protection From COVID-19, Including After Vaccination.

Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-brief-fda-advises-against-use-sars-cov-2-antibody-test-results-evaluate-immunity-or-protection>. Acesso em: 18 out. 2021.

Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020;370(6521):1227-30.

5

Vacinas influenza e pneumocócica conjugada: protegem contra Covid-19?

Juarez Cunha

Introdução

Em 2020, no primeiro ano da pandemia de Covid-19 e enquanto não tínhamos vacinas específicas liberadas para a proteção do SARS-CoV-2, surgiram hipóteses de que outras vacinas poderiam proteger contra a doença.

Isso se baseava em evidências observadas anteriormente de que, além da proteção contra microrganismos específicos, vacinas poderiam induzir efeitos heterólogos ou não específicos (NE). Especulava-se a possibilidade de que vacinas atenuadas, como BCG, tríplice viral e pólio oral, poderiam oferecer proteção para a Covid-19, efeito também chamado *off-target*.

Os mecanismos imunológicos que medeiam os NE incluem os efeitos dos linfócitos heterólogos e a indução da memória imune inata. A imunidade

inata induz a regulação funcional de longo prazo das células por meio da reprogramação epigenética e metabólica.

A memória imunológica é uma característica definidora do sistema imunológico adquirido, mas a ativação do sistema imunológico inato também pode resultar em maior capacidade de resposta aos gatilhos subsequentes. Este processo foi denominado “imunidade treinada”, uma memória imune inata de fato.

Além das vacinas já citadas, outras estavam sendo consideradas potencialmente benéficas para prevenção ou melhoria do prognóstico da Covid-19, como influenza e pneumocócicas. Essas duas, além de reduzirem a carga de doenças respiratórias virais e bacterianas individualmente, desafogariam o sistema de saúde, facilitariam o diagnóstico diferencial com outras doenças respiratórias e poderiam, como efeito NE, proteger contra a Covid-19.

Vários artigos foram publicados ainda em 2020 e no início de 2021, discutindo não só as bases teóricas dessa possibilidade, mas tentando evidenciar essa proteção indireta na vida real.

Vacinas gripe e pneumocócicas e Covid-19

Em estudo caso-controle iraniano, realizado entre 261 profissionais da saúde, Massoudi e colaboradores demonstraram que a vacina influenza da temporada 2019 poderia ter tido uma associação protetora significativa contra Covid-19 entre os profissionais de saúde que participaram do estudo.

Debisarun e colaboradores, na Holanda, observaram que a vacina influenza quadrivalente inativada, temporada 2019/2020, poderia induzir respostas de imunidade treinada contra SARS-CoV-2 – o que resultaria em proteção relativa contra a Covid-19.

Entre profissionais de um grande hospital acadêmico, reduções de risco relativo de 37% e 49% foram observadas após a vacinação contra influenza durante a primeira e segunda ondas da Covid-19, respectivamente.

Em estudo observacional retrospectivo com dados de 53.752 pacientes hospitalizados por Covid-19 no Brasil entre 1º de janeiro e 23 junho de 2020, Fink e colaboradores demonstraram que pacientes com Covid-19 e com vacinação para influenza recente apresentaram resultados de saúde significativamente melhores do que não vacinados. Indivíduos vacinados contra a gripe recentemente apresentaram, em média, 7% menos chances de necessitar de tratamento de terapia intensiva (IC 95%: 0,87 a 0,98), 17% menos chances de suporte respiratório invasivo (IC 95%: 0,77 a 0,88) e 16% menos chances de morte (IC 95%: 0,78 a 0,90). Concluíram os estudiosos que os efeitos benéficos *off-target* da vacinação contra a gripe por meio de respostas imunes inatas treinadas parecem plausíveis e precisam ser mais explorados, aconselhando a promoção em larga escala de aplicação de vacinas gripe, especialmente em populações com alto risco de progressão da doença Covid-19 grave.

Em Israel, um estudo de base populacional com 715.164 profissionais da saúde, Green e colaboradores concluíram que: (1) administrar a vacina gripe antes da sazonalidade reduz a carga da influenza e a ampla circulação de cepas do vírus; (2) vacinação é crítica em cenários de surtos ou mesmo aumento da incidência de infecções tanto por influenza quanto por SARS-CoV-2. Ressaltam ainda que taxas reduzidas de Covid-19 também podem ser esperadas.

Marín-Hernández, avaliando dados públicos disponíveis da Itália, encontrou correlação negativa moderada a forte ($r =$

-.5874, $n = 21$, $P = .0051$) onde havia taxas de vacinação influenza mais altas, tendo ocorrido menos mortes por Covid-19. Como a vacinação para influenza é encorajada para ajudar a reduzir a hospitalização e para ajudar no diagnóstico diferencial de dificuldade respiratória de adultos mediada por vírus, também existiriam benefícios da vacinação contra influenza em regiões com infecção por SARS-CoV-2.

Um estudo ecológico de Zanettini, com base em dados de saúde populacionais (municipais) dos Estados Unidos da América (EUA) sobre vacina gripe e morte por Covid-19 em pessoas com 65 anos ou mais até 14 de dezembro de 2020, mostrou que há redução das taxas de mortalidade por Covid-19 associada à maior cobertura vacinal contra influenza na população idosa. Para cada 10% a mais da cobertura no grupo etário, foi observada diminuição de 5% do número de óbitos, sugerindo potencial efeito protetor da vacina influenza contra a mortalidade por Covid-19 em idosos, o que justificaria mais pesquisas para investigar os mecanismos subjacentes.

Conlon e grupo, no Michigan, avaliaram em julho de 2020 mais de 27 mil pacientes com testes laboratoriais positivos para Covid-19 e, comparando os dados daqueles que receberam vacina influenza com os que não receberam, encontraram:

- Teste positivo para Covid-19 reduzido (razão de probabilidade 0,76, IC 95%: 0,68-0,86; $P < 0,001$).
- Menor necessidade de ventilação mecânica (razão de probabilidade, 0,45, IC 95%: 0,27-0,78; $P = 0,004$).
- Menor tempo de internação hospitalar (razão de probabilidade, 0,76, IC 95%: 0,65-0,89; $P < 0,001$).

Concluíram então que a vacinação contra influenza está associada à diminuição do teste positivo para Covid-19 e permite

melhores resultados clínicos, devendo ser promovida essa prática para reduzir a carga de Covid-19.

Em estudo exploratório, Pawlowski e colaboradores, também nos EUA, analisaram os registros de vacinação de 137.037 indivíduos com PCR (*polimerase chain reaction*) para SARS-CoV-2. Dezoito vacinas com registro de administração nos últimos 1, 2 e 5 anos (poliomielite, Hib, SCR, varicela, pneumocócica conjugada 13-valente, gripe, hepatite A e hepatite B) foram associadas a taxas diminuídas de infecção por SARS-CoV-2. Os resultados se mantiveram mesmo após o ajuste para incidência geográfica e taxas de teste de SARS-CoV-2, dados demográficos, comorbidades e número de outras vacinações. Como conclusão, o estudo identifica que vacinas já existentes podem ser candidatas promissoras para pesquisa pré-clínica e ensaios clínicos randomizados para ajudar a combater a Covid-19.

Outras vacinas também exploradas nesse sentido foram as pneumocócicas. Root-Bernstein descreve em artigo potencial reatividade cruzada, especificamente entre as proteínas do SARS-CoV-2, com o CRM197 e as proteínas pneumocócicas PspA, PsaA e PspC. Essa reatividade cruzada seria consistente com estudos epidemiológicos que sugerem efeito protetor da vacinação pneumocócica contra SARS-CoV-2.

Lewnard e colaboradores, nos EUA, em estudo observacional avaliando 531.033 adultos de março a julho de 2020 (3.677 deles com Covid-19), observaram que, após o ajuste para fatores de risco e outras exposições, adultos com idade ≥ 65 anos que haviam recebido a VPC13 e uso de antibiótico prévio apresentaram menor incidência de diagnóstico de Covid-19, hospitalização e morte, sugerindo interação entre o pneumococo e o SARS-CoV-2. Concluindo, são necessários esforços para entender a relevância

da infecção bacteriana na infecção viral ou na patogenicidade, tanto no contexto da pandemia de Covid-19 quanto para outros patógenos virais importantes, como VSR e influenza.

Nunes e colaboradores, em um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo sobre a eficácia de uma vacina pneumocócica conjugada 9-valente (VPC9), realizado na África do Sul, observaram que entre as crianças que vivem sem HIV e que receberam VPC9 houve incidência 64,0% (IC 95%: 22,9% a 83,2%) menor de hospitalizações por pneumonia associada à Covid-19 em comparação com aqueles que haviam recebido placebo. Os dados sugerem que as infecções por *S. pneumoniae* podem ter um papel no desenvolvimento da pneumonia associada à Covid-19 e que a VPC pode prevenir a hospitalização pediátrica associada à Covid-19, sugerindo que essa estratégia preventiva possa ser explorada na pandemia atual.

Em revisão retrospectiva, realizada por Patwardhan e Ohler, da Universidade de Missouri, Columbia, EUA, em uma coorte de população mista abaixo de 20 anos de idade, os pacientes que receberam a vacina gripe sazonal na atual temporada e vacinas pneumocócicas foram menos propensos a desenvolver infecções sintomáticas e graves pela Covid-19. Concluíram que a vacina influenza sazonal e vacinação pneumocócica podem ter valor protetor em casos sintomáticos de Covid-19 pediátricos. Sugerem que a maior incidência de Covid-19 em populações minoritárias também pode refletir sua baixa taxa de vacinação influenza e/ou pneumocócica, além das desigualdades de saúde.

Thindwa e colaboradores, em revisão da literatura, sugerem que manter a vacinação contra gripe sazonal e vacinação pneumocócica polissacarídica 23-valente, em altas coberturas, tem o potencial de

não apenas reduzir a carga das doenças-alvo, mas também de prevenir morbimortalidade relacionada à Covid-19.

Coberturas vacinais

Se comentamos até agora sobre os possíveis benefícios ampliados das vacinas gripe e pneumocócica, não podemos deixar de falar sobre uma situação que nos preocupa – e muito. Infelizmente, por diversos fatores, nos últimos anos tem sido observada, mundialmente, queda nas coberturas vacinais (CV). Isso é relatado para todas as vacinas de todas as faixas etárias. Tanto que, em 2019, esses números levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a fazer um alerta sobre a hesitação em vacinar, que poderia significar atraso em aceitar ou recusa das vacinas recomendadas, mesmo havendo disponibilidade nos serviços de saúde. Este comportamento é considerado uma das 10 ameaças para a saúde pública mundial. Durante a pandemia, esses números caíram mais ainda, deixando nossa população exposta e vulnerável a várias outras doenças imunopreveníveis.

Conclusões

A imunidade inata “treinada”, relatada e observada com várias vacinas não deve ser descartada como uma possibilidade de levar a alguma proteção para a Covid-19. Antes de termos vacinas específicas para Covid-19, essas hipóteses foram bastante exploradas.

Apesar de esses estudos demonstrarem possível proteção das vacinas influenza e pneumocócicas contra a doença, ainda são necessárias mais evidências científicas para termos uma posição definitiva.

Muitos fatores de confusão podem impactar no resultado dos estudos apresentados: situação de saúde, comorbidades, fatores socioeconômicos, acesso à rede de saúde e às vacinas, carga da Covid-19 em que foram realizados, comportamentos sociais e culturais, adesão às medidas não farmacológicas, entre outros.

As vacinas influenza e pneumocócicas, independentemente da faixa etária em que são utilizadas, têm impacto importantíssimo na promoção da saúde da população, diminuindo a morbimortalidade tanto por gripe como pela doença pneumocócica. Durante a pandemia, essa proteção direta se torna ainda mais estratégica e fundamental.

O uso das vacinas influenza e pneumocócicas deve sempre ser estimulado, seguindo-se as recomendações do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e das sociedades científicas.

Baixas coberturas vacinais em geral têm sido observadas no Brasil e no mundo nos últimos anos, inclusive nas campanhas de vacinação contra a gripe. É urgente definirmos estratégias que visem a melhorar esses resultados.

As vacinas específicas Covid-19, junto com as medidas não farmacológicas, com certeza são as melhores ferramentas de que dispomos para a prevenção da doença.

Referências

- Ballalai I. Manual Prático de Imunizações. 2.ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico]/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.

- Bree LCJ de, Koeken VACM, Joosten LAB, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol.* 2018;39:35-43.
- Conlon A, Ashur C, Washer L, et al. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am J Infect Control.* 2021;49(6):694-700.
- Debisarun PA, Gössling KL, Bulut O, et al. Induction of trained immunity by influenza vaccination - impact on COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021;17(10):e1009928.
- Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid Based Med.* 2020:bmjebm-2020-111549.
- Green I, Ashkenazi S, Merzon E, et al. The association of previous influenza vaccination and coronavirus disease-2019. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(7):2169-75.
- Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, et al. Prevention of COVID-19 among older adults receiving pneumococcal conjugate vaccine suggests interactions between *Streptococcus pneumoniae* and SARS-CoV-2 in the respiratory tract. *J Infect Dis.* 2021;jiab128.
- Marín-Hernández D, Schwartz RE, Nixon DF. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. *J Med Virol.* 2021;93(1):64-5.
- Massoudi N, Mohit B. A Case-Control Study of the 2019 Influenza Vaccine and Incidence of COVID-19 Among Healthcare Workers. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):324-34.
- Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):375-88.
- Nunes MC, Cutland CL, Klugman KP, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine Protection against Coronavirus-Associated Pneumonia Hospitalization in Children Living with and without HIV. *mBio.* 2021;12(1):e02347-20.

- Patwardhan A, Ohler A. The Flu Vaccination May Have a Protective Effect on the Course of COVID-19 in the Pediatric Population: When Does Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Meet Influenza? *Cureus*. 2021;13(1):e12533.
- Pawlowski C, Puranik A, Bandi H, et al. Exploratory analysis of immunization records highlights decreased SARS-CoV-2 rates in individuals with recent non-COVID-19 vaccinations. *Sci Rep*. 2021;11(1):4741.
- Root-Bernstein R. Possible Cross-Reactivity between SARS-CoV-2 Proteins, CRM197 and Proteins in Pneumococcal Vaccines May Protect Against Symptomatic SARS-CoV-2 Disease and Death. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):559.
- Silveira MF, Tonial CT, Goretti K, et al. Missed childhood immunizations during the COVID-19 pandemic in Brazil: Analyses of routine statistics and of a national household survey. *Vaccine*. 2021;39(25):3404-09.
- Sultana J, Mazzaglia G, Luxi N, et al. Potential effects of vaccinations on the prevention of COVID-19: rationale, clinical evidence, risks, and public health considerations. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19(10):919-36.
- Thindwa D, Garcia Quesada M, Liu Y, et al. Use of seasonal influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults to reduce COVID-19 mortality. *Vaccine*. 2020;38(34):5398-401.
- Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. Influenza Vaccination and COVID-19 Mortality in the USA: An Ecological Study. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):427.
- World Health Organization – WHO. Ten threats to global health in 2019. Disponível em: <https://www.who.int/vietnam/news/feature-stories/detail/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Acesso em 6 dez. 2021

6

Eventos tromboembólicos e miocardite após vacinas Covid-19: qual o risco?

Lily Yin Weckx

Em dezembro de 2020, apenas um ano após o primeiro relato de uma pneumonia de causa até então desconhecida e cujo agente, identificado como um coronavírus (SARS-CoV-2), levou a uma pandemia sem precedentes, foram licenciadas as primeiras vacinas contra a Covid-19 para uso emergencial. Apesar da rapidez, todas as etapas de desenvolvimento clínico foram cumpridas e o licenciamento se deu baseado nos estudos de eficácia e segurança. Até julho de 2021, mais de 3,5 bilhões de doses da vacina haviam sido aplicadas em 180 países. Entretanto, no período pós-licenciamento, com o uso da vacina em larga escala, foram identificados dois eventos adversos raros associados às vacinas Covid-19: síndrome de trombose com trombocitopenia e miocardite/pericardite, discutidos a seguir.

Síndrome de trombose com trombocitopenia (STT)

A síndrome de trombose com trombocitopenia (STT) emergiu como um evento relatado quase que exclusivamente por indivíduos vacinados com vacinas de vetor viral de adenovírus, tanto da Oxford/AstraZeneca (ChAdOx-1 nCoV-19), que utiliza adenovírus de chimpanzé não replicante, como da vacina da Janssen, que utiliza o adenovírus humano 26 (Ad26.COV2.S). O mesmo não ocorreu com as vacinas de RNAm. Nenhum caso foi relatado com a vacina da Pfizer/BioNTech e houve apenas um provável caso após a vacina da Moderna.

Os relatos de STT começaram a aparecer em final de fevereiro de 2021, na Europa, após o uso da vacina ChAdOx-1 e, posteriormente, nos Estados Unidos da América (EUA), com a vacina da Janssen. Após extensa investigação, as agências reguladoras MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Reino Unido), EMA (European Medicines Agency, Europa) e U.S. FDA (U.S. Food and Drug Administration, EUA) concluíram se tratar de evento extremamente raro e que os benefícios da vacinação superam os riscos de raros eventos adversos.

Em abril de 2021, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) solicitou a inclusão do evento STT na bula da vacina da Oxford/Astrazeneca/Fiocruz como “Advertência e Precaução”, mantendo a recomendação do uso da vacina. No Brasil, até então, com mais de quatro milhões de doses administradas dessa vacina, foi registrado um total de 47 casos suspeitos de eventos adversos tromboembólicos, sendo apenas um associado à trombocitopenia.

A incidência do evento adverso STT é de aproximadamente 1 caso para cada 100.000 vacinados, ou seja, de 0,001%. As

incidências variam entre 0,5 e 6,8/100.000, dependendo de idade, sexo e distribuição geográfica.

Ocorre geralmente nos primeiros 30 dias, mais frequentemente entre 4 a 20 dias após a vacinação, a grande maioria após a primeira dose. Acomete principalmente pessoas abaixo de 60 anos, de ambos os sexos. Nos primeiros relatos, havia predomínio de casos em mulheres mais jovens, mas poderia se tratar de um viés, por ter mais mulheres que homens vacinados no início das campanhas de vacinação.

Nos casos relatados, a trombose frequentemente ocorre em locais não usuais. As formas clínicas mais frequentemente reportadas foram de trombose de seio venoso cerebral, mas há relatos de trombose de veias intra-abdominais, tromboembolismo pulmonar e tromboses arteriais. Pode ocorrer sangramento de forma significativa e inesperada. Alguns casos fatais foram relatados.

Nos achados laboratoriais, a presença de autoanticorpos contra o fator plaquetário 4 (anti-PF4), similar àqueles encontrados em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, define o caso. Habitualmente os níveis de D-dímero estão muito elevados (acima de 2.000) e os níveis de fibrinogênio baixos. A síndrome sempre vem acompanhada de plaquetopenia, com plaquetas < 150.000/mm³.

Sinais clínicos de alerta (dentro de 30 dias da vacinação)

- Sintomas neurológicos: cefaleia intensa e persistente, visão turva, hemiparesias
- Dispneia, dor torácica
- Dor abdominal persistente
- Edema em membros inferiores
- Petéquias
- Sangue nas fezes e outros sangramentos

Manejo em casos suspeitos de trombose com trombocitopenia (STT)

- Não utilizar heparina, inclusive em *flushes*
- Não realizar transfusão de plaquetas. Discutir em caso de necessidade de intervenções cirúrgicas/procedimentos ou na presença de hemorragia grave, preferencialmente após ou concomitantemente à utilização de imunoglobulina
- Imunoglobulina endovenosa na dose de 1 g/kg/dia, por um a dois dias, especialmente em casos de tromboses graves ou com plaquetopenia intensa (menor que 30.000)
- Corticosteroides
- Anticoagulantes orais não baseados em heparina como inibidores diretos do fator Xa (por exemplo: rivaroxabana, apixabana, edoxabana) ou inibidores diretos da trombina (por exemplo dabigatrana)

Diagnóstico – definição de caso de STT

- Trombose venosa ou arterial aguda, confirmada por imagem e plaquetopenia
- Plaquetopenia: contagem de plaquetas menor que 150.000/mm³
- Anticorpos antifator plaquetário 4 positivo (anti-PF4)

Contraindicações

Para indivíduos que apresentaram STT após a primeira dose de uma vacina com vetor viral, está contraindicada a segunda dose ou doses de reforço com vacinas com a mesma plataforma. Também, as vacinas Covid-19 baseadas em vetor viral são contraindicadas para pessoas que tenham apresentado quadro anterior de trombocitopenia induzida pela heparina.

Não há evidências de fator de risco de base para a ocorrência de STT. A condição é rara e acredita-se ser uma reação idiossincrática relacionada à resposta imune à vacina de vetor viral. Assim, não constituem contraindicações possuir histórico de trombose anterior, diagnóstico de trombofilia e uso de anticoncepcional.

Após relato de um caso grave de STT em uma gestante brasileira, a Anvisa e o Ministério da Saúde passaram a contraindicar a vacina para gestantes e puérperas.

Miocardite e pericardite após vacina Covid-19

Em dezembro de 2020, a U.S. FDA aprovou o uso emergencial da vacina com a plataforma de RNA mensageiro (RNAm) contra Covid-19 da Pfizer/BioNTech para indivíduos ≥ 16 anos, e da Moderna para ≥ 18 anos. Ambas as vacinas são recomendadas, atualmente, em um esquema de duas doses com intervalo de 21 dias (Pfizer/BioNTech) ou 28 dias (Moderna). Em maio, a U.S. FDA ampliou a aprovação do uso da vacina Pfizer/BioNTech para adolescentes de 12 a 15 anos.

Com o uso das vacinas de RNAm (Pfizer/Moderna), começou a ser descrita uma série de casos de miocardite em alguns países, como EUA, Itália e Israel, predominantemente em homens jovens e após a segunda dose:

- Marshall et al. (EUA): 7 adolescentes do sexo masculino, de 14 a 19 anos, 4 dias após 2ª dose.
- Rosner et al. (EUA): 5 homens de 19-39 anos, 4 dias após a 2ª dose; 1 homem de 24 anos, 7 dias após 1ª dose.
- Larson et al. (EUA e Itália): 8 homens de 22-56 anos, 4 dias após a 2ª dose.

- Ministério da Saúde de Israel: 148 casos de miocardite 30 dias após vacina de RNAm, em mais de 5 milhões de vacinados. Homens jovens entre 16-30 anos após a 2ª dose. Evolução benigna.

A miocardite aguda é uma inflamação do músculo cardíaco; se acompanhada de pericardite, uma inflamação do pericárdio (a membrana que envolve o coração), é denominada miopericardite. A miocardite está mais comumente associada à infecção viral, incluindo a infecção pelo SARS-CoV-2. Raramente, pode ocorrer após vacinação. A miocardite ocorre mais comumente no sexo masculino, em lactentes, adolescentes e adultos jovens. O risco de miocardite pós-infecção pelo SARS-CoV-2 é 100 vezes maior que após as vacinas Covid-19.

Clínica

A apresentação clínica e a gravidade podem variar, sendo os sintomas mais comuns dor torácica, dispneia ou palpitações, mas outros podem estar presentes, principalmente nas crianças menores, como irritabilidade, inapetência e taquipneia. Na miocardite não relacionada à Covid-19 ou à vacinação contra Covid-19, ocorre recuperação espontânea em > 80% dos casos, embora nos pacientes hospitalizados aproximadamente 4-5% tenham risco de morte ou transplante cardíaco no primeiro ano após o diagnóstico. Na miocardite após a vacina RNAm, a evolução é boa, havendo recuperação completa em > 90% dos casos, com risco de morte muito baixo.

Diagnóstico

A avaliação diagnóstica se baseia em critérios que incluem aumento nos níveis de troponina, alterações no eletrocardiograma, ecocardiograma ou ressonância magnética do coração.

Os mecanismos prováveis que levariam à inflamação e à lesão do miocárdio após a vacina RNAm contra a Covid-19 seriam mimetismo molecular, onde anticorpos produzidos contra a glicoproteína *spike* da superfície do SARS-CoV-2 reagiriam de forma cruzada contra proteínas contráteis do músculo cardíaco, além de haver ainda fatores genéticos e hormonais. A maior incidência de miocardite no sexo masculino pode estar associada a diferenças hormonais, já que a testosterona pode inibir células imunes anti-inflamatórias e estimular a resposta T helper 1 mais intensa; o estrogênio, por sua vez, tem efeito inibitório sobre células T pró-inflamatórias.

O Comitê Assessor de Práticas de Imunização (ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices), dos EUA, revisou as notificações de miocardite antes e após o licenciamento das vacinas de RNAm, e foram verificados 1.226 relatos de miocardite após a vacinação de 29 de dezembro de 2020 a 11 de junho de 2021, com aproximadamente 296 milhões de doses das vacinas de RNAm administradas nos EUA, sendo 52 milhões em indivíduos de 12 a 29 anos. A idade média dos pacientes foi de 26 anos; o início dos sintomas ocorreu cerca de 3 dias após vacinação (90% dentro de 7 dias); a proporção foi de 3 homens : 1 mulher no geral, e se < 30 anos, a proporção é de 10 homens : 1 mulher; 76% dos casos ocorreram após a segunda dose, com 96% de hospitalização, boa evolução e zero óbito.

O ACIP concluiu que os benefícios da vacinação contra a Covid-19 com a plataforma de RNAm claramente superam os

riscos de casos de miocardite, que têm sido raros e com evolução usualmente benigna. Assim, manteve a recomendação da vacinação para o grupo de adolescentes e adultos jovens.

Referências

- Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Técnica nº 933/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Brasília; 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use of mRNA Covid-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR*. 2021;70:27.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2092.
- Larson KF, Ammirati E, Adler ED, et al. Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination [published online ahead of print, 2021 Jun 16]. *Circulation*. 2021;144(6):506-8.
- Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, et al. Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech Covid-19 Vaccination [published online ahead of print, 2021 Jun 4]. *Pediatrics*. 2021:e2021052478.
- Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385:2140-9.
- Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN, et al. Myocarditis Temporally Associated with Covid-19 Vaccination [published online ahead of print, 2021 Jun 16]. *Circulation*. 2021;144(6):502-5.
- World Health Organization – WHO. Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (Covid-19) WHO reference number: WHO/2019-nCoV/TTS/2021.1.

7

Termoestabilidade das diferentes vacinas Covid-19: como estamos?

Mayra Martho Moura de Oliveira
Marcela Aparecida Basílio
Evelin Placido dos Santos

Para uma adequada resposta imune, entre outros fatores, é essencial administrar uma vacina potente e que proteja o paciente vacinado.

Todos aqueles que manuseiam vacinas e diluentes devem conhecer a sensibilidade à temperatura e as temperaturas de armazenamento e distribuição recomendadas de cada produto, uma vez que a potência da vacina pode ser perdida e não ser recuperada.

Para proteger esses produtos de danos, deve-se compreender como evitar o congelamento, o calor e a exposição à luz. Com algumas exceções, as vacinas devem ser armazenadas entre +2°C e +8°C. Por serem produtos termossensíveis, a temperatura a que as vacinas são expostas é, sem dúvida, o principal fator que interfere na qualidade do produto após seu envasamento pelo produtor. Garantir a estabilidade da temperatura ao longo de todo o processo de transporte e armazenamento é um desafio que muitas vezes não recebe a devida importância.

Cadeia de frio é o processo logístico da rede de frio para conservação dos imunobiológicos, desde o laboratório produtor até o usuário, incluindo as etapas de recebimento, armazenamento, distribuição e transporte, de forma oportuna e eficiente, assegurando a preservação de suas características originais (**Figura 1**).

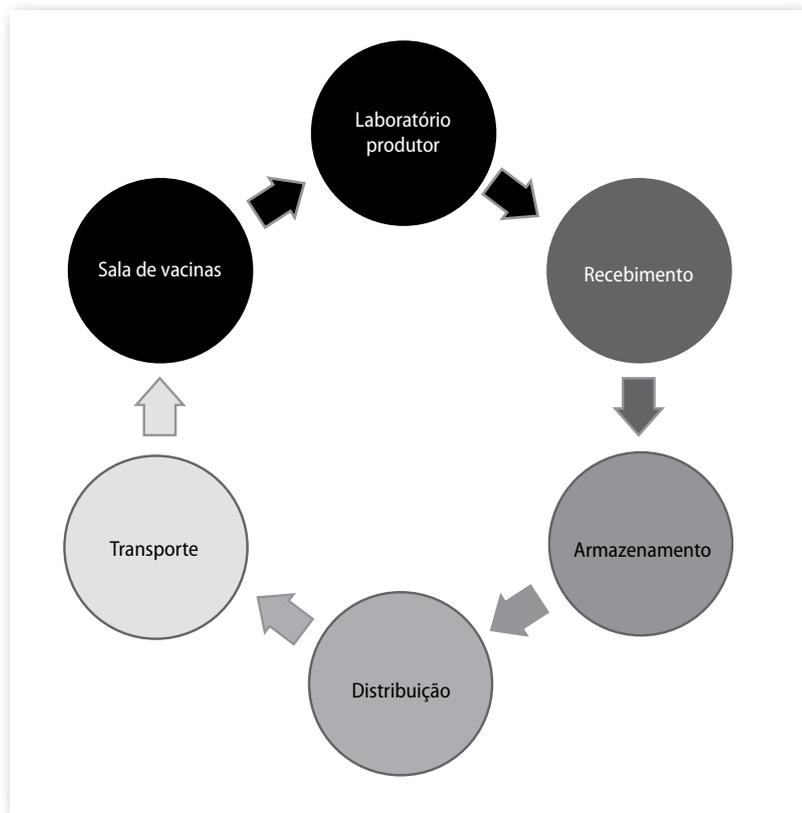


Figura 1. Cadeia de frio: da produção à administração.

A **alteração da temperatura** de conservação pode **comprometer a potência** da vacina, e esse controle é um processo muito desafiador, uma vez que a alteração das características físicas da

vacina geralmente indica alteração do produto, mas sua ausência não indica normalidade. Além disso, não existe teste simples, rápido e confiável para determinar se uma vacina sofreu alteração após exposição à temperatura acima ou abaixo do seu limite recomendável de tolerância.

Na ausência de indicadores confiáveis da qualidade de uma vacina, resta impor um controle rigoroso das condições de transporte e armazenamento. Os dois elementos essenciais da rede de frio que garantem a potência dos imunobiológicos desde o momento da produção até o momento da aplicação são:

1. Pessoas qualificadas para gerenciar armazenamento, transporte, distribuição e procedimentos; e
2. Equipamentos confiáveis para armazenamento, transporte e distribuição.

Entre os principais equipamentos e instrumentos previstos na cadeia de frio dos imunobiológicos, encontram-se:

- Câmaras refrigeradas que operam na faixa entre $+2^{\circ}\text{C}$ e $+8^{\circ}\text{C}$.
- *Freezers* científicos utilizados para o armazenamento de vacinas em temperaturas negativas.
- Câmaras frias positivas e negativas, equipamentos de infraestrutura utilizados nas instâncias que armazenam maiores quantidades de imunobiológicos e por períodos mais prolongados.
- Instrumentos para medição de temperatura.
- Condicionador de ar, utilizado para climatização dos ambientes.
- Grupo gerador de energia aplicado às situações emergenciais para suprimento de energia elétrica.

Vacinas: termoestabilidade e classificação

Vacinas atenuadas e inativadas

A estabilidade das vacinas varia de acordo com suas características, considerando-se os antígenos e adjuvantes em sua composição. Vacinas atenuadas, produzidas com antígeno vivo atenuado, são mais sensíveis ao calor e à luz, enquanto as inativadas toleram melhor temperaturas mais altas; o congelamento, no entanto, afeta sua imunogenicidade e favorece a ocorrência de eventos adversos após a vacinação (**Quadros 1 e 2**).

Quadro 1. Diferentes plataformas para vacinas Covid-19

Vacinas de vírus inativados	Vacinas de subunidades proteicas	Vacinas de vetores virais	Vacinas de RNA mensageiro
Utilizam tecnologia clássica de fabricação, por meio da qual uma grande quantidade de vírus é produzida em cultura de células, sendo posteriormente inativadas por procedimentos físicos ou químicos. Geralmente são vacinas seguras e imunogênicas, pois os vírus inativados não possuem a capacidade de replicação	Pela recombinação genética do vírus SARS-CoV-2, utilizam-se nanopartículas da proteína <i>spike</i> (S) do vírus recombinante SARS-CoV-2 ou uma parte dessa proteína denominada domínio de ligação ao receptor (RDB). Os fragmentos do vírus desencadeiam uma resposta imune sem expor o corpo ao vírus inteiro. Requer adjuvantes para indução de uma resposta imune mais robusta	Utilizam vírus humanos ou de outros animais, replicantes ou não, como vetores de genes que codificam a produção da proteína antigênica (no caso, a proteína do SARS-CoV-2). Uma vez inoculadas, estas vacinas estimulam as células humanas a produzir a proteína <i>Spike</i> , que, por sua vez, estimularão a resposta imune específica. O vetor viral funciona como um transportador do material genético do vírus-alvo, ou seja, é um vetor inócuo, incapaz de causar doenças	O segmento do RNA mensageiro do vírus, capaz de codificar a produção da proteína antigênica (proteína <i>Spike</i>), é encapsulado em nanopartículas lipídicas. Estas vacinas estimulam as células humanas a produzirem a proteína <i>Spike</i> , que por sua vez estimula a resposta imune específica. Esta tecnologia permite a produção de volumes importantes de vacinas, mas utiliza uma tecnologia totalmente nova e nunca antes utilizada ou licenciada em vacinas para uso em larga escala

Quadro 2. Principais diferenças entre as vacinas disponíveis no Brasil

Vacina	Plataforma	Apresentação	Prazo de validade e conservação	Esquema vacinal/ intervalos/ dose	Validade após abertura do frasco
Vacina adsorvida Covid-19 (inativada) – Sinovac/Instituto Butantan	Vírus inativado	Frasco-ampola, multidose (10 doses)	12 meses, se conservada entre 2°C e 8°C	2 doses de 0,5 mL, intervalo entre doses de 4 semanas	8 horas após abertura em temperatura de 2°C a 8°C
AstraZeneca/ Fiocruz	Vacina Covid-19 (recombinante)	Frasco-ampola multidose (5 doses)	6 meses a partir da data de fabricação, em temperatura de 2°C a 8°C	2 doses de 0,5 mL, intervalo entre doses de 12 semanas	48 horas em temperatura de 2°C a 8°C
AstraZeneca/ Fiocruz/ SÉRUM Institute of India	Vacina Covid-19 (recombinante)	Frasco-ampola multidose (10 doses)	6 meses a partir da data de fabricação, em temperatura de 2°C a 8°C	2 doses de 0,5 mL, intervalo entre doses de 12 semanas	6 horas em temperatura de 2°C a 8°C
AstraZeneca - COVAX	Vacina Covid-19 (ChAdOx1-S) (recombinante)	Frasco-ampola multidose (10 doses)	6 meses a partir da data de fabricação, em temperatura de 2°C a 8°C	2 doses de 0,5 mL, intervalo entre doses de 12 semanas	6 horas em temperatura de 2°C a 8°C
Vacina Covid-19 (recombinante) – Janssen	Vetor viral (não replicante)	Frasco multidose (5 doses)	4 meses e meio à temperatura de +2°C a +8°C (atualização em 14/06/2021); 24 meses à temperatura de -25°C a -15°C. Após descongelada, não recongelar	Dose única de 0,5 mL	6 horas após a abertura do frasco em temperatura de 2°C a 8°C
Vacina Covid-19 (RNAm) (Comirnaty)	RNA mensageiro	Frasco multidose (6 doses)	No máximo 1 mês à temperatura de +2°C a +8°C; até 14 dias (2 semanas) à temperatura de -25°C a -15°C; durante toda a validade (9 meses), em freezer de ultrabaixa temperatura (-80°C a -60°C)	2 doses (0,3 mL cada) com intervalo maior ou igual a 21 dias (de preferência 3 semanas)	6 horas após a diluição em temperatura de 2°C a 8°C

Particularidades de armazenamento da vacina Comirnaty Pfizer

Diferentemente das demais vacinas Covid-19, a Comirnaty Pfizer requer conservação em congelador a uma temperatura entre -90°C e -60°C por até 9 meses.

Os frascos fechados podem ser armazenados e transportados de -25°C a -15°C por um único período de até duas semanas e podem retornar de -90°C a -60°C .

Frasco descongelado

- Uma vez retirado do congelador, o frasco fechado da vacina pode ser conservado por um período de até um mês, a uma temperatura entre 2°C e 8°C .
- Durante este prazo a uma temperatura entre 2°C e 8°C , pode ser utilizado um período de até 12 horas para o transporte.
- Antes da utilização, o frasco fechado da vacina pode ser mantido por um período de até duas horas a uma temperatura de até 30°C .
- Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente.

Diluição

- 1,8 mL solução injetável de cloreto de sódio 0,9%.
- Uma seringa de 3 ou 5 mL.
- Agulha de calibre 0,8 x 25 mm.
- A vacina diluída deve apresentar-se como uma dispersão esbranquiçada, sem partículas visíveis. Deve-se descartar a

vacina diluída se for observada presença de partículas ou descoloração.

- Registrar a data e a hora da vacina após diluída.
- A solução deve ser usada em até 6 horas.

Como isso impacta no dia a dia da sala de vacina?

O funcionamento correto da rede de frio, em todas as etapas, é essencial para que se preservem as características iniciais e os princípios ativos das vacinas até serem administradas – condição indispensável para garantir imunidade a todos que as recebam.

Ao percorrermos as instâncias da rede de frio, percebemos que a base que sustenta todo o processo é a manutenção da temperatura, dentro de parâmetros preconizados, condição essencial para se preservar a eficácia dos produtos imunobiológicos.

Responsabilidades da equipe

- Dispor de um refrigerador adequado para a armazenagem das vacinas.
- Designar um profissional habilitado/capacitado para ser responsável pela gestão das vacinas.
- Adotar políticas de capacitação permanente, assegurando que todas as pessoas envolvidas no transporte, armazenamento e administração de vacinas estejam capacitadas na gestão de imunobiológicos.
- Realizar supervisão periódica nos equipamentos, atentando-se para a forma de armazenamento das vacinas.
- Elaborar protocolos/procedimento operacional-padrão (POP) para armazenamento, remanejamento ou suspensão

do uso de vacinas, conforme as recomendações do Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Considerações finais

A equipe precisa estar preparada e bastante envolvida para garantir a correta conservação das vacinas. O grande desafio com as vacinas Covid-19 são as diferenças entre elas, o que preocupa, pois pode haver confusões por parte dos profissionais. Sem dúvidas, o maior desafio é preparar a equipe para uma vacina que possui especificidades muito diferentes das usualmente utilizadas.

Ainda há muito para aprendermos em relação à estabilidade dessas vacinas e, portanto, precisamos manter os profissionais atualizados quanto aos tempos de validade, conservação e temperatura de cada produto, para que possamos reduzir ao máximo os erros relacionados à cadeia de frio e, conseqüentemente, perda de eficácia dessas vacinas.

Referências

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Plano Nacional de Operacionalização da vacinação contra Covid-19, 8ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Rede de Frio do Programa Nacional de Imunizações / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 5.ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

Global information About COMIRNATY. Disponível em: www.comirnatyglobal.com. Acesso em: fev. 2021.

Oliveira MMM. Rede de frio e manutenção da qualidade e eficácia do imunobiológico. *Imunizações*. 2015;8(1).

Organização Mundial da Saúde – OMS. Guidelines on stability evaluation of vaccines. Expert Committee on Biological Standardization. TRS 962 Annex 3, 2011.

Silva MN, Flauzino RF, eds. Rede de frio: gestão, especificidades e atividades [online]. Rio de Janeiro: CDEAD/ENSP/EPSJV/Editora Fiocruz; 2017.

World Health Organization – WHO. How to monitor temperatures in the vaccine supply chain. WHO Vaccine Management Handbook Module VMH-E2. July 2015.

_____. The Department of Immunization, Vaccines and Biologicals thanks the donors whose unspecified financial support has made the production of this document possible. This document was produced by the Expanded Programme on Immunization of the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals Ordering code: WHO/IVB/15.04. Disponível em: http://www.who.int/immunization_delivery/systems_policy/evm/en/index.html. Acesso em: dez. 2021.

8

Desafios das coberturas vacinais de rotina em tempos de pandemia: como enfrentar?

Antonia Maria da Silva Teixeira
Alexsandra Freire da Silva
Rui Moreira Braz

Introdução

No Brasil, as coberturas vacinais (CV) de rotina para as vacinas do calendário da criança, até anos bem recentes, figuravam entre aquelas mais elevadas quando comparadas às CV em outros países. Poucos países no mundo ofertam um número tão expressivo de vacinas. Atribuem-se esses resultados ao sucesso do Programa Nacional de Imunizações (PNI), integrante do Sistema Único de Saúde (SUS), que na sua trajetória de 48 anos de existência adquiriu a confiança da população. O PNI é considerado um programa de saúde pública consolidado, de grande credibilidade e de reconhecida importância por seu dinamismo e efetividade, incorporando ao programa rotineiro de vacinação novos produtos, em particular a partir da segunda metade da década de 2000.

Entretanto, os dados mais recentes de CV mostraram que nos últimos anos decresceram progressivamente os índices alcançados, intensificando-se esta queda em 2020 – coincidindo com a ocorrência da pandemia da Covid-19, que trouxe mudanças importantes nas rotinas da população e dos serviços de saúde, que impactaram na vacinação, como a recomendação de isolamento social no propósito de mitigar os riscos de transmissão da doença, o que limitou a ida da população aos postos de vacinação.

O calendário de vacinação da criança vigente em 2021 é composto de um elenco de 15 vacinas ofertadas de maneira universal. O esquema primário de vacinação possui oito vacinas indicadas no primeiro ano de vida: BCG, hepatite B, penta (DTP/ HB/Hib); meningocócica C, pneumocócica 10-valente, febre amarela, rotavírus e poliomielite; e três no segundo ano de vida: sarampo, rubéola e caxumba (tríplice viral); sarampo, rubéola, caxumba e varicela (tetra viral); e hepatite A. Outras quatro vacinas são indicadas como doses de reforços também no segundo ano: reforço das vacinas pneumocócica 10-valente; meningocócica C; poliomielite; difteria, tétano e coqueluche (DTP).

O cumprimento do calendário básico de vacinação até os 15 meses de vida, se forem seguidas as recomendações da simultaneidade na administração das doses em cada visita aos postos de vacinação, requer pelo menos nove comparecimentos aos serviços de saúde, finalizando todo o esquema vacinal na décima visita, indicada aos quatro anos de idade.

A queda nas taxas de coberturas vacinais para as vacinas da criança se constitui importante causa de preocupação e tem sido motivo de inquietações por parte de organismos nacionais

e internacionais envolvidos com essa temática, tendo em vista os riscos de impactar de forma negativa o atual perfil epidemiológico alcançado pelo sucesso no controle das doenças imunopreveníveis.

O agravamento das CV, em virtude da pandemia de Covid-19, requer dos governos e da sociedade a busca de estratégias para enfrentamento da situação que possam reverter o cenário atual; por isso, é importante discutir o quadro atual das coberturas vacinais no Brasil e como enfrentar o desafio da vacinação de rotina em tempos de pandemia de Covid-19 para reverter o cenário de queda nos índices alcançados.

Método

Foi realizada uma análise descritiva das coberturas vacinais sobre vacinas que compõem o calendário nacional de vacinação da criança menor de 1 ano e de 1 ano de idade, e coberturas das vacinas difteria, tétano (dT) e difteria, tétano e pertussis acelular (dTpa) em gestantes.

Foram analisados os indicadores de CV para as vacinas do calendário da criança no contexto nacional e a homogeneidade de coberturas nos 5.570 municípios por tipo de vacinas no período de 2015 a 2020. No propósito de avaliar a concentração de áreas com extremos de coberturas (< 50% e > 100%) e tomando-se por base o ano de 2020, analisaram-se as CV no contexto dos municípios definindo-se para a análise os estratos < 50%; entre 50% < meta; e CV entre a meta e 100%, ressaltando-se que foi estabelecida pelo PNI meta de 90% para as vacinas BCG e rotavírus e 95% para as demais vacinas.

Para o cálculo do indicador da CV foi utilizado no numerador o número de doses que completam o esquema vacinal para cada uma das vacinas analisadas e no denominador a população-alvo: nos menores de um ano de idade foram analisadas as CV das vacinas Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), dose única (DU); dose de hepatite B em crianças até 30 dias de vida – HepB \leq 30 dias (D + D1); segundas doses (D2) das vacinas rotavírus humano, pneumocócica 10-valente, meningocócica C; terceiras doses (D3) das vacinas poliomielite (oral atenuada + inativada); vacina contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e *Haemophilus Influenza B* – penta (DTP/HB/Hib).

Para a criança de um ano de idade, foram analisadas as CV com a D1 e D2 da vacina tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba), incluindo para o cálculo desta dose (D2) as DU da vacina tetraviral (sarampo, rubéola, caxumba e varicela); CV com dose de reforço 1 (ref 1) da vacina poliomielite (oral atenuada + inativada); dose de ref 1 da vacina difteria, tétano e coqueluche (DTP). Em gestantes foram analisadas as CV com esquema completo utilizando dT/dTpa e proporção (%) de gestantes vacinadas com pelo menos uma dose da vacina dTpa. Também compõem o numerador, para o cálculo de cada vacina, as doses que completam o esquema vacinal de vacinas administradas nos serviços privados, com componentes semelhantes aos da vacinas do calendário nacional de vacinação público, que informam dados de vacinação para o Sistema de Informação do PNI (SIPNI), como a hexavalente, pentavalente inativada, meningocócica ACWY e a penta inativada. Em gestantes foram analisadas as CV com esquema vacinal completo utilizando dT/dTpa e a proporção (%) de gestantes vacinadas com pelo menos uma dose da vacina dTpa.

Compôs o denominador do cálculo de CV em menores de 1 ano de idade, 1 ano e gestantes, em cada ano, o número de nascimentos do último ano disponível na base de dados nacional do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc), do Ministério da Saúde (MS). Consideraram-se como parâmetro metas estabelecidas de CV para cada vacina: 90% para as vacinas BCG e rotavírus e 95% para as demais analisadas.

Foi avaliada a variação das CV antes e durante a pandemia de Covid-19, medida pelo incremento nos índices de CV em 2019, como referência o ano de 2015, no qual as CV se mantiveram com melhores índices, acima de 90%. Em seguida estimou-se o incremento em 2020, ano pandêmico, como referência o ano de 2019. O cálculo do incremento foi feito em percentual compondo o numerador, a CV posterior dividida pela CV anterior, multiplicando-se por 100 e subtraindo-se de 100. Expressa a variação pontual positiva ou negativa dos índices de CV.

Analisou-se ainda a tendência mensal no número de doses aplicadas que completam o esquema vacinal de cinco das vacinas indicadas do nascimento aos 12 meses de vida: BCG e HepB \leq 30 dias (ao nascer); pneumocócica 10 (aos 4 meses); penta e poliomielite (aos 6 meses) e D1 de tríplice viral (aos 12 meses), em 2020, comparando-se com a média mensal de doses aplicadas de cada uma dessas vacinas no período de 2017 a 2019, pré-pandemia, avaliando o “impacto” da pandemia no registro mensal de doses. Também foi analisado o número de doses do esquema vacinal contra poliomielite e penta (DTP/Hib/HB) nos anos de 2015 a 2020, a diferença no número de D1 e D3 e estimada a taxa de abandono de vacinação para cada

vacina e ano tendo como parâmetros os índices < 5% (baixa), < 10% (média) e \geq 10% (alta).

Os dados para a análise são secundários, extraídos do SIPNI, tabulados e disponibilizados no sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, DATASUS, em <http://sipni.datasus.gov.br> (tabnetBD). Foram agregados em planilhas e apresentados em tabelas e gráficos, utilizando aplicativo Excel da Microsoft Office, versão 10, e mapeadas as CV pelo aplicativo livre Tabwin 415, disponibilizado pelo DATASUS.

Resultados e discussão

No período de 2015 a 2020, as CV refletiram o decréscimo anual nos índices alcançados para a maioria das vacinas do calendário das crianças menores de um ano de idade. A vacina BCG mostrou melhor desempenho quando comparada às demais CV de outras vacinas neste grupo-alvo e tempo analisados. Porém, a despeito do decréscimo nos índices, mantiveram-se acima da meta (90%) até o ano de 2019, com oscilações no período, caindo de 105% (2015) para 73,5% (2020).

A vacina hepatite B, em crianças com até 30 dias de vida, apresentou CV abaixo de 95% em todo o período, com diferenças em pontos percentuais superiores a 10% em cada ano, em relação aos índices de CV da BCG, exceto em 2018, apesar da recomendação de vacinação simultânea. A CV para a HepB \leq 30 dias mais elevada foi de 90,9% em 2015, caindo para 63,2% em 2020. As demais vacinas, notadamente a partir do ano de 2016, oscilaram entre coberturas de 70%

e 90% (abaixo de 95%), excluindo-se as vacinas rotavírus e pneumocócica 10-valente (pneumo-10), em 2018, quando atingiram índices de 91% e 95%, nessa mesma ordem.

Para as vacinas indicadas a crianças de um ano de idade, o melhor desempenho foi observado com a primeira dose (D1) da vacina tríplice viral, para a qual, em 2015 e 2016, as CV foram 96% e 95%, respectivamente. Nos anos seguintes oscilaram, em queda, entre 92,6% (2017) e 79% (2020). Com a segunda dose (D2), à exceção do ano de 2019, que alcançou 81%, as CV de tríplice viral estiveram abaixo de 80%.

As CV com primeiras doses de reforço das vacinas pneumo-10 e meningo C conjugada foram mais elevadas, atingindo em torno de 85%, comparadas às CV com primeiras doses de reforço da DTP e poliomielite, que estiveram abaixo de 80% recomendadas simultaneamente aos 12 e 15 meses, nessa sequência.

Em relação às gestantes, as CV com esquema vacinal completo (D2 + Reforço) com as vacinas contendo componente difteria e tétano (dupla adulto) e tríplice bacteriana acelular (difteria, tétano e pertussis acelular – dT/dTpa) ficaram abaixo de 50% no período, com variação entre 45,6% (2015) e 22,4% (2020) das gestantes completamente vacinadas.

A análise sobre a proporção de gestantes vacinadas com pelo menos uma dose da vacina dTpa mostrou que os índices estiveram mais elevados, porém, aquém da meta de 95%, com variação de 33,8% a 63,2% em 2016 e 2019, nessa mesma ordem (**Tabela 1**).

Tabela 1. Coberturas vacinais por tipo de vacinas e grupo, Brasil, 2015 a 2020*

Tipo de vacina/grupo-alvo		Coberturas vacinais					
		2015	2016	2017	2018	2019	2020
<1 ano de idade	BCG	105,1	95,6	98,0	99,7	86,7	73,8
	Hepatite B ≤30 dias	90,9	81,7	85,9	88,4	78,6	63,4
	Rotavírus	95,3	89,0	85,1	91,3	85,4	77,1
	Meningocócica C	98,2	91,7	87,4	88,5	87,4	78,4
	Penta (DTP/Hib/HB)	96,3	89,3	84,2	88,5	70,8	77,0
	Pneumocócica 10	94,2	95,0	92,1	95,3	89,1	81,1
	Poliomielite	98,3	84,4	84,7	89,5	84,2	76,0
1 ano de idade	Hepatite A	97,1	71,6	78,9	82,7	85,0	75,0
	Pneumocócica 10 (1º ref)	88,4	84,1	76,3	82,0	83,5	71,3
	Meningocócica C (1º ref)	87,9	93,9	78,6	80,2	85,8	75,8
	Poliomielite (1º ref)	84,5	74,4	73,6	72,8	74,6	68,3
	DTP (1º ref)	85,8	64,3	72,4	73,3	57,1	76,1
	Tríplice Viral D1	96,1	95,4	86,2	92,6	93,1	79,5
	Tríplice Viral D2	79,9	76,7	72,9	76,9	81,5	62,8
Gestante	dT/dTpa	45,6	31,5	34,7	45,0	45,0	22,4
	dTpa	45,0	33,8	42,4	60,2	63,2	45,5

Fonte: sipni.datasus.gov.br. Destaque em vermelho para CV < 90% BCG e rotavírus e < 95% demais vacinas. *Dados preliminares em 24/09/2021.

Comparando a vacinação de rotina no período pré e durante a pandemia de Covid-19, verificou-se que pontualmente, no ano de 2019, comparado a 2015 (período anterior à pandemia), houve queda nas coberturas para todas as vacinas do calendário da criança. Destacaram-se com maior percentual as CV da penta, com decréscimo de 26,5%, e da vacina BCG, com 17,5%. Para as vacinas ofertadas às crianças de um ano de idade, destacou-se a CV de primeira dose de reforço da vacina DTP, que teve queda de 33,5%. Ressalta-se a CV da vacina dTpa em gestante, que teve incremento de 40% em 2019 comparado ao ano de 2015.

Dados do ano de 2020, quando já estava instalada a pandemia de Covid-19, comparados com os índices de CV em 2019, mostraram incremento de 8,9% e de 33,3% nas CV das vacinas

penta (menor de 1 ano) e do primeiro reforço da vacina DTP (1 ano de idade). Para as demais vacinas houve decréscimo, com queda entre 50% na CV de dT/dTpa com esquema completo em gestantes e 8,5% na cobertura de primeiro reforço da vacina poliomielite em 1 ano de idade.

No ano pandêmico de 2020 foi intensificado o processo de queda nas CV. Por exemplo, para a vacina BCG, em 2019, comparada a 2015, a CV teve queda de 17%. Em 2020, para esta vacina, comparada a 2019, a CV caiu 14%, ou seja, a queda no ano inicial da pandemia esteve com valores relativamente próximos aos de um intervalo de quatro anos. No entanto, não houve um padrão definido para o conjunto de vacinas. A CV da vacina dTpa em gestantes que cresceu 50% em 2019 comparada a 2015, caiu 28% em 2020 comparada a 2019. Em relação à vacina dT/dTpa (esquema completo), houve decréscimo nos dois momentos, com diferentes intensidades, 1,2% em 2019 em relação a 2015 e 50% em 2020 em relação a 2019 (**Gráfico 1**).

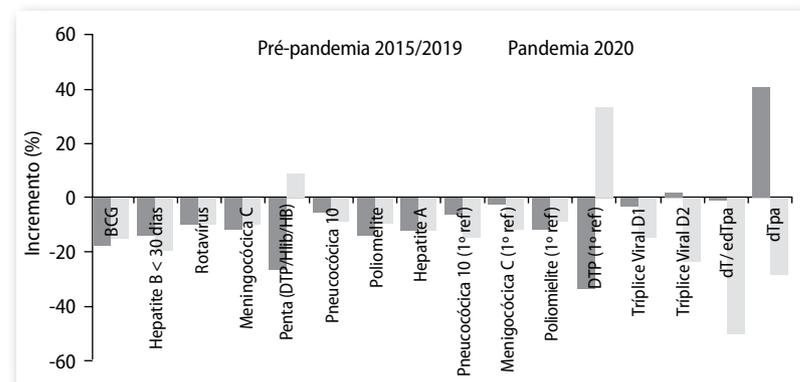


Gráfico 1. Variação (%) nas coberturas vacinais de rotina por grupo-alvo e tipo de vacina em períodos pré e durante a pandemia de Covid-19, Brasil, 2015 a 2020*

Fonte: elaborada com dados extraídos de <http://sipni.datasus.gov.br>. *Dados preliminares em 24/09/2021

Coberturas vacinais por Unidades Federativas (UF)

Nas UF, as CV para as vacinas da criança tiveram queda nos índices em 2020 comparados ao ano de 2019. A vacina BCG registrou coberturas acima (90%) em 12 UF em 2019, com variação de 115% em Roraima (RR) a 78% na Bahia (BA). Em 2020, somente RR e o Distrito Federal (DF) atingiram coberturas adequadas, destacando-se que, apesar disso, houve redução de 2,5% e 15,3% respectivamente. Outra UF com variação importante nos índices foi o Mato Grosso do Sul (MS), onde a cobertura em 2019 ficou em 114%, caindo para 73% em 2020.

As coberturas da vacina HepB \leq 30 dias de vida, recomendada simultaneamente com a BCG, nos estados do Tocantins (TO), RR, MS e no DF, ficaram acima de 100% em 2019. Em 2020, houve queda nos índices de coberturas em todas as UF e em dez delas acima de 20%, sendo mais expressivos no MS, onde caíram 49%. Ambas as vacinas são de esquema de uma dose recomendada simultaneamente ao nascer.

Comparadas às coberturas das vacinas pneumocócica e rotavírus, com esquema vacinal de duas doses e recomendação de administração simultânea, verificou-se que foram mais elevadas para a vacina pneumocócica nos dois anos. Além disso, houve queda para todas as UF em 2020, e somente Santa Catarina (SC) atingiu meta para as duas vacinas, ficando abaixo de 90% para as demais UF, com destaque para os estados do Amapá (AP), que registrou coberturas ao redor de 46% e 48%, e Rio de Janeiro (RJ) com CV ao redor de 56% e 59% em 2019 e 2020 respectivamente.

Em relação às vacinas com esquema de três doses (penta e poliomielite), recomendadas simultaneamente, as CV estiveram abaixo de 90% em todas as UF, com menores índices nas UF da

região Norte do país. No AP, as CV ficaram respectivamente em 52,6% e 38,9%, em 2019 e 2020. RR e TO registraram crescimento nas CV em 2020 de 18,7% e 14%, na mesma ordem, comparados ao ano de 2019. No entanto, mantiveram-se abaixo da meta (95%), com registro de 76,3% e 87% de cobertura.

As UF das regiões Nordeste, Ceará (CE) e BA tiveram discreto aumento nas coberturas da poliomielite em 2020 em relação a 2019. Nas demais UF, houve queda, destacando-se o Maranhão (MA), com CV abaixo de 60% nos dois anos.

Em todas as UF das regiões Sul e Sudeste, houve crescimento das CV para a vacina penta em 2020, destacando-se que no RJ foi inexpressiva, passando de 55,1% em 2019 para 55,2% em 2020. No MS, região Centro-Oeste, houve decréscimo nos índices de CV de 85% em 2019 para 82% em 2020.

Todas as UF registraram queda nas CV da vacina poliomielite, desde 1,3% no Rio Grande do Sul (RS) a 42,7% no AP.

Quanto à vacina tríplice viral em um ano de idade, as CV com a D1 em 2019 estiveram acima de 95% em dez UF e para a D2 abaixo de 95% em todas as UF. Em 2020 nenhuma UF atingiu a meta de 95% de cobertura para a D1 e D2. A redução para a D1 variou entre 40% no AP e 4,5% em MG. Em relação à D2, o decréscimo foi mais expressivo nos estados do RJ e AP, representando 50% de queda em cada UF (**Gráfico 2**).

Homogeneidade de coberturas vacinais nos municípios

O mapeamento das CV no âmbito dos 5.570 municípios brasileiros para as vacinas de menor de 1 e de 1 ano de idade em 2020 evidenciou heterogeneidade nos resultados para todas as vacinas,

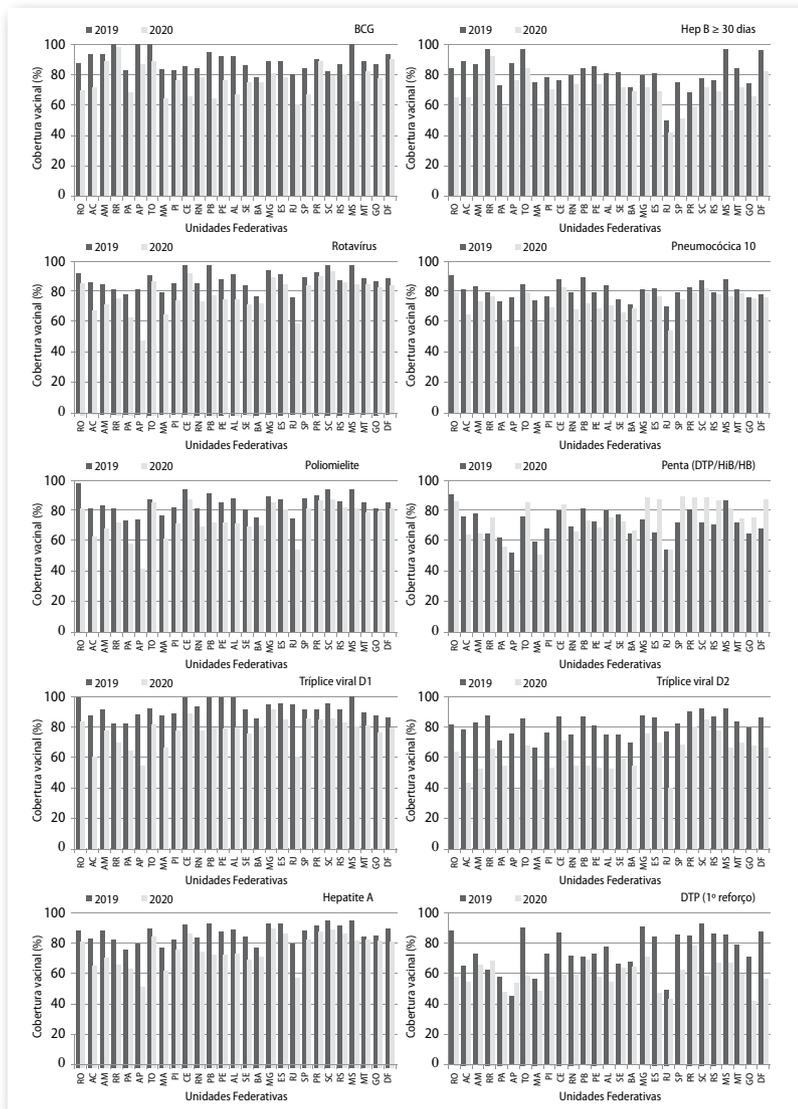


Gráfico 2. Coberturas vacinais por tipo de vacinas* em menores de 1 ano e 1 ano de idade, por Unidade Federativa, Brasil, 2019 e 2020**.

Fonte://sipni.datasus.gov.br

* ilustradas na sequência, lado a lado, conforme a indicação da dose que completa o esquema vacinal e recomendação de simultaneidade de esquema. **Dados preliminares em 24/09/2021.

com importantes parcelas dos municípios com coberturas < 50% (cor mais escura) e > 100% (cor mais clara) para todas as vacinas presentes em todas as UF/regiões do país. Houve predomínio de municípios com coberturas abaixo da meta. Por exemplo, CV das vacinas HepB ≤ 30 dias, para a qual 4.840 (86%) estiveram com CV < 95% e, destes, 2.213 municípios (45,7%) tiveram índices abaixo de 50%. Para as coberturas com a D2 de tríplice viral (1 ano de idade), 4.270 (76,6%) estiveram com CV < 95% e, destes, 1.271 (29,7%) ficaram com CV abaixo de 50% – ressaltando-se valores extremos muito díspares em qualquer das vacinas, impactando nas coberturas médias dos estados e nacional (**Gráfico 3**).

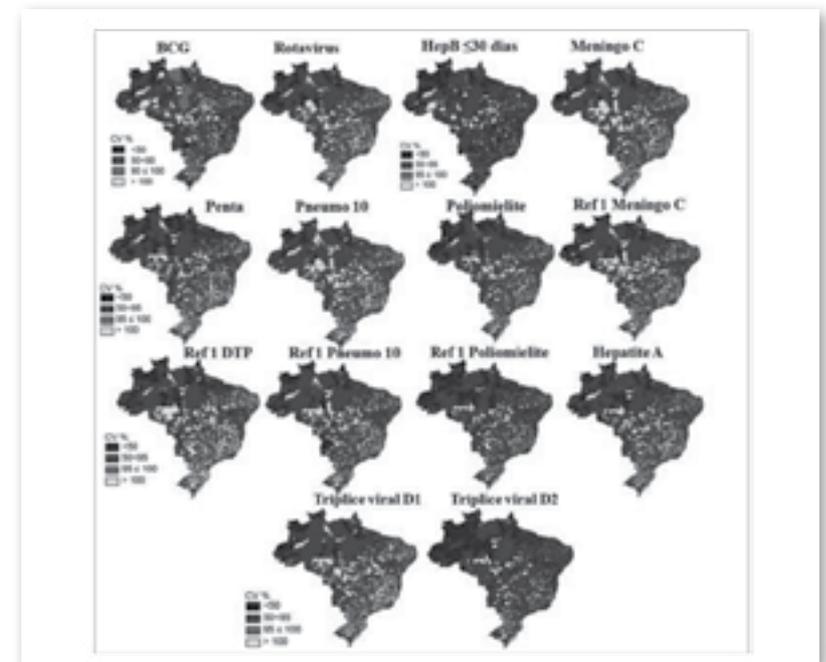


Gráfico 3. Distribuição espacial das coberturas vacinais por tipo de vacinas em menor de 1 ano e 1 ano de idade, por municípios, Brasil, 2020*.

Fonte: <http://sipni.datasus.gov.br>, acesso em 04/10/2021.

A homogeneidade de coberturas para os anos de 2015 a 2020 foi baixa em todo o período, com tendência decrescente para cada vacina. Verificaram-se comportamentos distintos nos percentuais de municípios que atingiram as metas de coberturas entre as vacinas analisadas, com esquemas simultâneos ou não e metas de coberturas semelhantes – por exemplo, penta e poliomielite (95%). A tendência foi de queda no período, ressaltando-se que em 2018 houve um discreto aumento na homogeneidade para todas as vacinas, decrescendo a partir de 2019.

A vacina HepB \leq 30 dias, indicada simultaneamente com a BCG, teve o pior desempenho, registrando entre 34% (2018) e 13% (2020) dos municípios com coberturas adequadas. Foi mais elevada a homogeneidade da vacina BCG, com variação entre 59% (2018) e 30% (2020) dos municípios com CV adequada, ressaltando-se que as metas de coberturas para essas vacinas são distintas, 95% e 90% respectivamente. As vacinas penta e poliomielite, de esquemas vacinais semelhantes de três doses, simultâneos e com igual meta de coberturas, também mostraram desempenhos diferenciados. A homogeneidade foi maior para a vacina penta, exceto no ano de 2019, quando 39,8% e 22,4% dos municípios atingiram CV de 95% para a poliomielite e penta nessa mesma ordem.

O melhor desempenho no período foi, curiosamente, verificado para a vacina rotavírus, que tem restrições na administração em relação à idade. Esta foi a única vacina (e somente em 2015) que atingiu a meta (70%) de municípios com CV adequada. A vacina pneumocócica, recomendada simultaneamente com a vacina rotavírus, teve diferença superior a 10% em 2015, e, embora reduzindo a diferença nos outros anos da série, a homogeneidade de coberturas manteve-se mais elevada para a vacina rotavírus. (**Gráfico 4**).

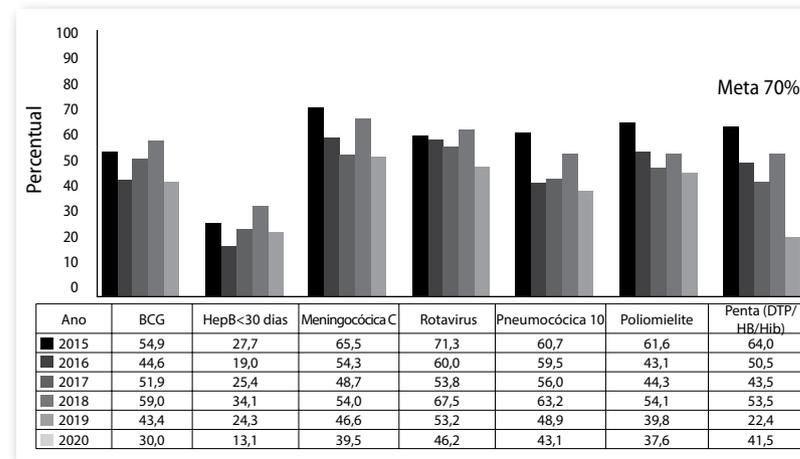


Gráfico 4. Homogeneidade de coberturas vacinais entre municípios por tipo de vacinas do calendário da criança menor de 1 ano de idade. Brasil, 2015 a 2020*.

Fonte: elaborado com dados extraídos de <http://sipni.datasus.gov.br>, atualizados em 04/10/2021; *Preliminares.

Doses aplicadas

No período de 2015 a 2020, o número de doses registradas do esquema vacinal das vacinas penta e poliomielite por tipo de dose do esquema e ano foi semelhante entre vacinas, em geral discretamente mais elevado o número de doses registradas da vacina poliomielite. No entanto, decresceu ano a ano para ambas as vacinas e doses do esquema vacinal, observando-se decréscimo maior para terceira dose das vacinas, refletindo a perda de seguimento e o abandono da vacinação.

Em 2015 foram registradas, para cada vacina, em milhões de doses, em torno de 3,1 de D1; 2,8 de D2; e 2,8 de D3. Em 2020 foram registradas ao redor de 2,4 milhões de D1, 2,3 de D2 e 2,2 de D3 para a vacina poliomielite, e 2,5; 2,5 e 2,2 milhões de doses para a D1, D2, D3 de penta.

Houve redução anual no número de doses, representando em torno de 400 mil doses para a D1 e 600 mil doses para a D3, considerando os anos de 2015 e 2020. Em 2018, observou-se aumento em relação ao número de doses registradas da vacina poliomielite comparado ao ano de 2017, não verificado para a vacina penta, que manteve queda até o ano de 2019. Neste ano foi registrado o menor número de doses – 2,3 e 2,0 milhões de D1 e D3 – nesta ordem, e em 2020, superando os registros observados para a vacina poliomielite.

É importante destacar que, a despeito de registrarem valores absolutos relativamente semelhantes, houve perda importante do seguimento da criança para as duas vacinas indicadas simultaneamente. Foi mais acentuado em relação à vacina penta. Mais de 250 mil crianças que iniciaram o esquema vacinal (D1) em 2015 não completaram o esquema (D3), e o número ultrapassou 300 mil crianças nos anos de 2017, 2019 e 2020, refletindo-se em taxas de abandono (TA) de vacinação mais elevadas para a vacina penta, com índices acima de 12% nos anos referidos (2017, 2019 e 2020), classificadas na categoria alta TA ($\geq 10\%$) e TA média ($5\% < 10\%$) nos outros anos.

Para a vacina poliomielite a diferença entre D1 e D3 (crianças vacinadas com D1 e não vacinadas com a D3) foi menor em 2016 (representou 59 mil crianças) e maior em 2015, chegando ao redor de 276 mil. As TA estiveram nas categorias baixa ($<5\%$) e média nos outros anos da série analisada (**Tabela 2**).

Tabela 2. Doses aplicadas por tipo de doses, diferença de doses 1 e 3 do esquema vacinal e taxa de abandono das vacinas poliomielite e penta, Brasil, 2015 a 2020*

Anos	Poliomielite			Diferença D1-D3	Taxa de abandono	Penta (DTP/Hib/HB)			Diferença D1-D3	Taxa de abandono
	Dose 1	Dose 2	Dose 3			Dose 1	Dose 2	Dose 3		
2015	3.121.912	2.845.947	2.845.608	276.304	8,9	3.034.616	2.845.349	2.794.548	240.068	7,9
2016	2.843.113	2.792.848	2.784.066	59.047	2,1	2.847.824	2.772.757	2.656.991	190.833	6,7
2017	2.835.076	2.583.059	2.594.160	240.916	8,5	2.874.415	2.705.645	2.507.094	367.321	12,8
2018	2.790.821	2.662.588	2.599.947	190.874	6,8	2.775.681	2.634.949	2.525.624	250.057	9,0
2019	2.643.659	2.551.302	2.480.900	162.759	6,2	2.372.558	2.180.953	2.068.545	304.013	12,8
2020	2.441.391	2.360.319	2.217.687	223.704	9,2	2.588.130	2.513.587	2.249.368	338.762	13,1

Fonte: elaborada com dados extraídos de <http://sipni.datasus.gov.br>, atualizados em 04/10/2021; *Preliminares.

Registro mensal de doses aplicadas

Estimado o percentual mensal de doses aplicadas em 2020 (ano pandêmico), para as doses que completam o esquema vacinal de cinco vacinas recomendadas desde o nascimento até os 12 meses de vida, com esquema de uma, duas e três doses, em relação à média de doses aplicadas no período pré-epidêmico 2017 a 2019, constatou-se que houve variação nos percentuais de doses por vacinas e meses.

Em relação aos meses do ano, ficou evidente o menor percentual de doses registradas nos meses de março e abril para todas as vacinas com índices entre 70% e $< 80\%$, regra geral, menor para a BCG (dose única), e não mostrou haver relação com o esquema vacinal, provavelmente devido às medidas de isolamento social intensamente recomendadas neste período em função da instalação da pandemia de Covid-19. No entanto, observou-se que, a partir do mês de maio, melhorou o desempenho da vacinação comparado aos meses anteriores. O registro de doses foi superior a 100% da média a partir de julho para as vacinas penta e

poliomielite (ambas terceira dose), chegando ao redor de 140% para a poliomielite no mês de outubro.

A vacina hepatite B até 30 dias manteve-se com percentuais semelhantes aos registrados para a vacina BCG (< 80%) nos seis primeiros meses do ano, melhorou o desempenho nos meses seguintes, registrando 98% em julho e setembro, e acima de 100% nos últimos meses do ano. Ressalvas devem ser feitas para a vacina pneumo-10 (segunda dose), que esteve acima de 100% da média mensal no mês de março, caindo para 87% da média em abril, com menor percentual de doses registradas em setembro (75%) (Gráfico 5).

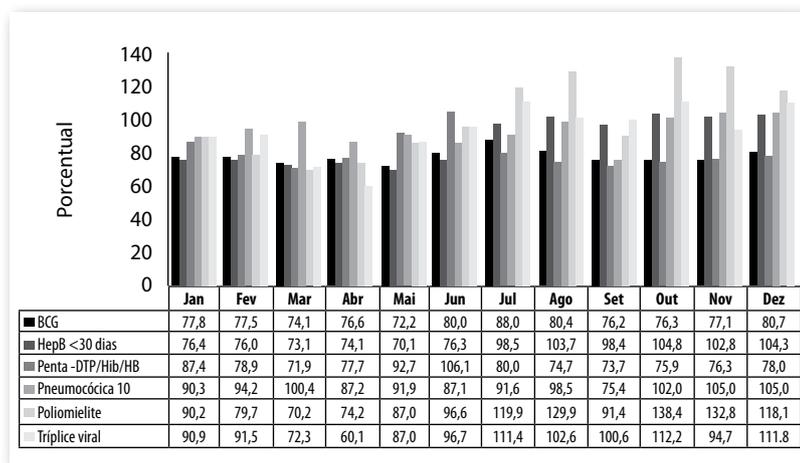


Gráfico 5. Percentual mensal de doses aplicadas em 2020 em relação à média de doses entre 2017-2019, por tipo de vacinas selecionadas do calendário de vacinação da criança, Brasil, 2020*.

Fonte: elaborado com dados de <http://sipni.datasus.gov.br>, atualizados em 04/10/2021; *Preliminares.

Ascensão, impacto e queda nas coberturas vacinais no Brasil

Publicações sobre registros históricos de coberturas vacinais no Brasil disponíveis desde a década de 1980, estimadas médias de CV em triênios, evidenciaram que o comportamento das CV apresentou cenários distintos, caracterizados por períodos de ascensão, estabilidade e queda, que coincidem com períodos de redução, eliminação e recrudescimento de doenças imunopreveníveis. Ressalta-se que avanços importantes ocorreram em relação ao número de vacinas disponíveis no calendário nacional de vacinação, iniciando-se desde a publicação do primeiro calendário nacional de vacinação, publicado em 1977, constando quatro vacinas “obrigatórias” no primeiro ano de vida para 19 vacinas disponíveis para os diferentes ciclos de vida em 2021.

Entre os anos de 1980 até 1988 o cenário epidemiológico das doenças imunopreveníveis (DI) era de elevada incidência e baixas CV, inferiores a 70%, seguido por um período de ascensão, notadamente a partir de meados da década de 1990 que se estendeu até o ano 2000 e já se observava redução na incidência das DI, inclusive a eliminação da poliomielite. Outro período, que durou da década de 2000 até 2015, foi caracterizado por índices de coberturas elevados e de relativa estabilidade na média nacional, com acelerado processo de introdução de novas vacinas no calendário nacional de vacinação e drástica redução das DI, incluindo a eliminação da rubéola, síndrome da rubéola congênita (2009), tétano neonatal (2015), além da redução na incidência da coqueluche, da difteria, das meningites por *Haemophilus influenzae* tipo b, por pneumococos e meningococos. Por último, o período iniciado em 2016 foi caracterizado pela acentuada

queda nas CV seguindo em progressivo decréscimo, voltando a patamares semelhantes ao observado no triênio 1983/1985 e pondo em risco o incontestável êxito alcançado pela imunização no Brasil, em consonância com o verificado em outros países das Américas. Os dados mais recentes analisados ano a ano mostraram expressiva queda nos índices de CV, na homogeneidade e na cobertura com taxas de abandono intensificadas durante a pandemia.

O decréscimo progressivo nos índices de coberturas aliado à heterogeneidade das coberturas vacinais promovem o acúmulo de populações suscetíveis, tornando o país vulnerável à reintrodução de doenças preveníveis por vacinas, justificando as inquietações de gestores dos Programas de Imunizações nas esferas nacional, estadual e municipal; de organismos envolvidos com as imunizações em âmbito nacional e internacional, como Organização Mundial da Saúde/Organização Pan-Americana da Saúde (OMS/OPAS); do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF); de entidades científicas como a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), devido ao risco real de reintrodução de DI até então eliminadas ou controladas.

O sarampo, após registro de surtos no Brasil que duraram de dezembro de 2013 a julho de 2015, ameaçando os ganhos alcançados indubitavelmente após altos investimentos financeiros, logísticos e operacionais, em 2016 recebeu a certificação da eliminação do vírus selvagem nas Américas pela OMS. Desafortunadamente, ocorreu um recrudescimento de casos em fevereiro de 2018, resultado do acúmulo de suscetíveis, que, a despeito de um histórico de altas CV em atividades de vacinação

de rotina e campanhas de vacinação, não ocorreu de forma homogênea ao longo dos anos.

Este surto de sarampo se espalhou pelo país e manteve-se ininterrupto por mais de 12 meses, culminando, em 2019, com a perda do status de país livre da circulação do vírus selvagem. É importante destacar ainda surtos de febre amarela silvestre de importante magnitude registrados no país em 2017 em áreas historicamente de recomendação de vacinação, com baixas coberturas vacinais, a exemplo de Minas Gerais, afetando áreas anteriormente livres da doença, como o Espírito Santo e Rio de Janeiro.

A queda nas CV não é um fato que se limita ao Brasil. Cenários como estes, segundo declarou a OMS em nota à National Geographic, em 2020, ocorrem em outros países: “embora os programas de imunização tenham se fortalecido por meio da introdução de várias vacinas, esse declínio na cobertura também é visto globalmente”.

A mudança deste cenário requer conhecer os fatores determinantes e a aplicação de medidas que venham mitigar os prejuízos dela decorrentes, não somente sob o ponto de vista epidemiológico, dado o risco de recrudescimento de doenças, mas também social e econômico, com redução/eliminação de sofrimento e investimentos financeiros, decorrentes de hospitalizações e mortes por doenças evitáveis pela vacinação.

Entre as causas da queda nas CV, a “hesitação em vacinar” é colocada pela OMS entre as principais ameaças à saúde global. Durante a *XXI Jornada Nacional de Imunizações*, promovida pela SBIIm, ocorrida em Fortaleza, em 2019, o tema foi amplamente discutido. Na ocasião, segundo a opinião dos especialistas, a hesitação em vacinar tem como fatores causadores a perda de percepção de risco por parte da população, dificuldade de acesso aos

serviços de vacinação, a não prescrição/orientação por parte dos profissionais de saúde, a capacitação dos profissionais e a disseminação de falsas notícias sobre vacinas. Em 2021, por ocasião da XXIII Jornada, a problemática voltou a ser abordada, focalizada nos efeitos causados pela pandemia da Covid-19 nas CV de vacinas da rotina.

Uma pesquisa qualitativa intitulada *Fatores condicionantes e determinantes para a redução das coberturas vacinais em crianças menores de 5 anos no Brasil: uma revisão sistemática*, baseada em revisão sistemática realizada, pela UNICEF em 2019/2020, envolveu 18 estudos e 12 documentos técnicos elaborados entre os anos de 2010 e 2019, tendo fonte de pesquisa dos estudos e documentos analisados as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Pubmed e SciELO e literatura cinzenta, em sites institucionais da SBIIm, SBP, SBIIm, Programa Nacional de Imunizações (PNI) e OMS, e avaliou os fatores determinantes, segmentados em contextuais, individuais e de grupos sociais, e fatores específicos sobre vacinas e vacinação. Os dados reafirmam que os determinantes são multicausais, porém, não permitem uma confirmação completa da força de influência independente e relativa.

A falta de vacinas (desabastecimento), horário de funcionamento das unidades de saúde, a não prescrição da vacinação pelos profissionais de saúde, senhas e filas para a vacinação, tempo de espera, acolhimento, insuficiência de pessoal na sala de vacina e manuseio ou estrutura do sistema de informação para registro de vacinados aparecem neste e em outros estudos como determinantes das causas da queda nas CV e refletem o **acesso** ao produto e a **desinformação** – fatores direta ou indiretamente ligados ao serviço de saúde.

A falta prolongada de vacinas com componentes DTP no ano de 2019 nos serviços de saúde, conforme demonstrado nesta avaliação, refletiu-se em uma queda nas CV da vacina penta em menores de um ano de idade na ordem de 26,5% e para a CV com dose de primeiro reforço da vacina DTP em crianças de um ano de idade de 33,5%. Paradoxalmente, no ano pandêmico de 2020, com o reabastecimento do produto nas salas de vacina, apenas estas duas vacinas tiveram crescimento nas CV da criança, a despeito da disponibilidade de outras vacinas com a administração simultânea como a poliomielite.

O medo de eventos adversos, desconhecimento da necessidade e da importância da vacinação, as *fake news* e a ausência de doença que influencia na percepção de risco, refletem a **desinformação** da população e também de parcela de profissionais da saúde. A não prescrição/recomendação da vacinação por parte desses profissionais, a perda de oportunidade de vacinação para atualização de cadernetas em visitas ao serviço de saúde para outros atendimentos indicam a falta de conhecimento sobre a importância da vacinação.

Estudo sobre coberturas vacinais em acadêmicos de enfermagem, realizado em 2017 com 78 alunos matriculados entre o primeiro e o quinto semestre do curso de graduação em uma faculdade de São Paulo, identificou que 26 já eram profissionais de saúde. Dos 78 participantes do estudo, quando perguntados se sabiam sobre a importância da vacinação, 30 (38,5%) responderam “não” e 27 (43,6%) responderam saber “parcialmente”; 49 (62,8%) referiram a demora (18) e tempo (31) como obstáculos para a imunização. Sobre conhecimento do PNI, 40 (51,3%) responderam “não” incluindo 6 participantes (23%) dos 26 que já eram profissionais de Saúde.

É fundamental para o profissional da unidade de saúde o conhecimento sobre vacinas, independentemente de estar vinculado a uma sala de vacinação, mas particularmente aquele que está envolvido nessa área, visando a promover uma relação adequada, qualificando o acolhimento ao usuário e estimulando a adesão ao programa regular de vacinação. A visita do usuário ao serviço é a oportunidade que o profissional tem para orientar o usuário (ou responsável) sobre a importância da vacinação e de completar esquemas vacinais. Isso seguramente influenciará nos resultados.

Se por um lado as altas taxas de abandono da vacina penta desde 2015 se justificam pelo desabastecimento do produto na rede, o mesmo não se aplica a outras vacinas. Foi visto que a vacina poliomielite, com esquema vacinal simultâneo, não teve desabastecimento, e em 2020, a despeito de a TA ter sido inferior à TA da penta, teve um número de doses registradas menor do que a penta. Cerca de 146 mil crianças que receberam a D1 da penta não receberam a D1 da poliomielite e 31 mil crianças que receberam a D3 da penta não receberam a D3 da poliomielite, o que reflete oportunidades perdidas de vacinação.

A diferença no total de primeiras doses (crianças vacinadas com D1) e de terceiras doses (crianças vacinadas com D3) de poliomielite entre 2015 e 2020, ano a ano, foi, em geral, maior que 160 mil crianças. No período, representou mais de 660 mil doses, enquanto o número de nascimentos diminuiu em apenas 290 mil, segundo registros de nascimentos do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc). Isto pode ser traduzido em desinformação sobre a importância de completar o esquema vacinal, ou hesitação em vacinar, tendo em vista que a ausência da doença pode ter influência na percepção de risco.

Outra questão que influencia, em alguma medida, é a decisão do usuário de não retornar aos serviços outras vezes, além daquelas que o calendário de vacinação requer, por desabastecimento temporário de produtos, por diferentes razões: disponibilidade de tempo, onerar orçamento com custos adicionais para o deslocamento enquanto não estão disponíveis todas as vacinas, e outros, contribuindo para o abandono da vacinação.

Pandemia de Covid-19 e as coberturas vacinais de rotina

Não há controvérsias de que entre os determinantes da queda nas coberturas vacinais, se inclui a pandemia da Covid-19. As mudanças provocadas na rotina diária afetaram sobremaneira os serviços de saúde e inevitavelmente os serviços de vacinação. Na realidade da vacinação no país, os dados registrados para 2020 mostraram que o percentual mensal de doses aplicadas para cinco vacinas do calendário da criança, comparado à média de doses aplicadas no período de 2017 a 2019, foi resultado do impacto negativo, acentuadamente mais elevado nos meses de março e abril, quando as medidas de isolamento social, na perspectiva de minimizar a transmissão da doença, foram determinadas e absorvidas pela população que ficou em casa, também por medo de contrair a doença e por indisponibilidade de transporte para deslocamento, e reitera resultados mostrados no estudo realizado por Silveira e colaboradores. É incontestável que somando-se às medidas de isolamento, a sobrecarga dos serviços impôs a necessidade de reorganização das ações e remanejamento dos recursos humanos para atender às demandas da pandemia.

Por outro lado, nos meses subsequentes, final do primeiro e início do segundo semestre do ano, para algumas vacinas, o percentual de doses registradas em 2020 foi superior a 100% da média de 2017-2019, e mais observado a partir de setembro/outubro, provavelmente impulsionado pela multivacinação e a recomendação de acelerar o esquema vacinal para crianças menores de cinco anos de idade.

Do mesmo modo, a análise sobre o decréscimo nos índices de CV em 2020, na vigência da pandemia, comparado ao ano imediatamente anterior (2019), mostrou que a pandemia intensificou o processo no decréscimo das CV. Os percentuais de queda estiveram semelhantes para algumas vacinas, mas em geral foram mais elevados em 2020 comparados com 2019, não obstante o incremento nas coberturas das vacinas penta e DTP em 2020 após um longo período de desabastecimento.

A OMS e o UNICEF alertaram para a queda na imunização de crianças por conta dos impactos da pandemia do novo coronavírus na distribuição de vacinas. Medidas de *lockdown* e quarentena afetaram o sistema de vacinação em pelo menos 68 países, colocando aproximadamente 80 milhões de bebês menores de 1 ano de idade em risco de contrair doenças que podem ser prevenidas, segundo pesquisa realizada pelas duas organizações com 82 países. Em comunicado recente à imprensa, dados oficiais apontaram que 23 milhões de crianças não receberam as vacinas básicas por meio dos serviços de vacinação de rotina em 2020, representando um aumento de 3,7 milhões em relação a 2019.

Como enfrentar os desafios da queda nas coberturas vacinais

A queda nas CV, já amplamente discutida, antecede, mas indubitavelmente foi potencializada pela pandemia Covid-19 e não é limitada ao Brasil. Esta é mais uma pandemia em curso com riscos reais de surtos de outras doenças em nível global conforme foi alertado pela OMS. Tem causas multifatoriais e resumidas em duas razões macro: a desinformação e o acesso.

Pela natureza dos componentes que envolvem essas razões, impõem-se diferentes níveis de complexidade na resolução desse problema. Não está claramente dimensionada a contribuição que tem cada um dos fatores determinantes da queda das CV e, aliada a isso, existe uma complexidade de uma extensa rede de vacinação com realidades distintas, com diferentes justificativas para a queda nas CV, de acordo com o apresentado pelo UNICEF. Passam pela insuficiência de capacitação profissional, estruturação da rede, produção do conhecimento sobre as vacinas e vacinação capazes de suprir as lacunas existentes, tanto em relação aos usuários quanto aos serviços, pela necessidade de informação comunicada de forma adequada, para o público adequado, no momento adequado. Requer mudanças comportamentais e das práticas no cotidiano dos serviços, por parte dos profissionais de saúde e da população, que tem um papel fundamental na mudança do atual cenário. No entanto, são particularmente necessárias decisões assertivas no âmbito político-governamental e de gestão dos programas de imunizações nas três esferas do Sistema Único de Saúde.

Iniciativas governamentais, a exemplo do Movimento Vacina Brasil, dentre outras ações, o Programa Saúde na Hora e Previne

Brasil, que estimulam com apoio financeiro os municípios a melhorar a sua capacidade de respostas, facilitando o acesso às ações de saúde, no que pese sua importância, não parecem refletir nos resultados na dimensão em que se fazem necessárias.

O estudo realizado pelo UNICEF indica, na sua conclusão, alguns caminhos para o fortalecimento das coberturas vacinais no Brasil. Os principais são: recomendações de realização de campanhas de vacinação mais abrangentes e mobilizadoras, com informações sobre a vacina, a gravidade da doença e a possibilidade de reações adversas; estabelecer parcerias entre as redes públicas de saúde e educação; acesso ampliado dos horários das unidades de atendimento; capacitação permanente da equipe das salas de vacina. As ações governamentais anteriormente citadas buscam atender em parte essas recomendações, no entanto, requerem avaliação detalhada para identificar os avanços e recuos após a implantação. Para promover mudanças requerem mais que financiamento: requerem mudanças de práticas e precisa ser compreendido onde e como atuar.

O Brasil tem vasta experiência na realização de grandes campanhas de vacinação construídas em parcerias com organizações governamentais e não governamentais e isso precisa ser retomado e incorporado à vacinação de rotina.

A parceria com os serviços privados de vacinação, com as sociedades científicas e fóruns de representação dos gestores locais e estaduais é de extrema importância na produção de conhecimento, na qualificação e disseminação de informação necessária, considerando sobretudo que são formadores e influenciadores de opinião.

A pandemia global de novo coronavírus que agora enfrentamos trouxe mudanças sem precedentes, sobrecarregou os sistemas

de saúde, mas, apesar de todo impacto negativo, trouxe lições para a vida. A população acredita em vacinas e quer vacinas. Em que circunstâncias? É necessário identificar estratégias para alcançar a população e os serviços, entendendo que a vacina é um bem inestimável com ou sem epidemia. A corrida por vacina em tempos de escassez já foi assistida no país recentemente, não apenas por vacinas contra a Covid-19.

Os ganhos alcançados com a vacinação não podem ser perdidos. É urgente a necessidade de encontrar estratégias para combater a desinformação e ampliar o acesso sob todos os aspectos, estes são os fundamentos para a mudança.

Referências

- Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-devacinacao>. Acesso em: fev. 2022.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Avaliação dos indicadores de desempenho da vacinação do Programa Nacional de Imunizações e os desafios para elevar as coberturas vacinais no Brasil. Saúde Brasil; 2019:369-404.
- Consensus. A queda na Imunização no Brasil. Saúde em Foco, 2017;25.
- Domingues CMAS, Maranhão AGK, Teixeira AMS. Braz, RM. Capítulo 8. Coberturas vacinais como explicar a queda?. In: Kfourir R, Levi G. Controvérsias em imunizações 2019. São Paulo: Segmento Farma, 2020. pp. 66-111.
- Fundo das Nações Unidas para a Infância - Unicef. A pandemia de covid-19 leva grande retrocesso na vacinação infantil. Disponível em: <https://www.unicef.org/brazil/> comunicado a imprensa; paho.org/pt/noticias. Acesso em: 06 out. 2021.

Fundo das Nações Unidas para a Infância - Unicef. Estudo qualitativo sobre os fatores econômicos, sociais, culturais e da política de saúde relacionados à redução das coberturas vacinais de rotina em crianças menores de cinco anos. Disponível em: <https://www.unicef.org/brazil>. Acesso em: 13 jul. 2021.

OMS: queda de vacinação durante pandemia coloca 80 milhões de crianças em risco. Disponível em: <https://www.istoedinheiro.com.br/oms-queda-de-vacinacao-durante-pandemia-coloca-80-milhoes-de-criancas-em-risco/>. Estadão. Acesso em: 15 jul. 2020.

Silva RGM, Nascimento, VF. Cobertura Vacinal entre Acadêmicos de Enfermagem. J Health Sci. 2017;19(4):268-73.

Silveira MF, Tonial CT, Goretti K, et al. Missed childhood immunizations during the COVID-19 pandemic in Brazil: Analyses of routine statistics and of a national household survey Vaccine. 2021;39(25):3404-9.

9

Vacina pneumocócica conjugada no Programa Nacional de Imunizações (PNI): necessitamos de novas vacinas?

Maria Cristina de Cunto Brandileone

Streptococcus pneumoniae – ou pneumococo – causa a doença invasiva grave (doença pneumocócica invasiva [DPI]: meningites, pneumonias bacteriêmicas, sepses etc.), apresentando altas taxas de mortalidade e sequelas e acometendo principalmente crianças e idosos. Essa bactéria possui uma cápsula polissacarídica, seu principal fator de virulência, a qual define os sorotipos de pneumococo.

Os polissacarídeos capsulares induzem imunidade protetora sorotipo-específica, portanto, **são os antígenos utilizados nas vacinas pneumocócicas**. Atualmente, cerca de 100 sorotipos de pneumococo são conhecidos, apresentando características diferentes de invasibilidade, mas todos com potencial de causar doença. Alguns sorotipos são mais prevalentes como causa de DPI, enquanto outros mais associados à colonização da nasofaringe. Logo, as formulações vacinais pneumocócicas são multivalentes, incluindo sorotipos prevalentes como causa de DPI.

Atualmente, duas vacinas pneumocócicas conjugadas estão disponíveis: a vacina conjugada 10-valente, incluindo 10 sorotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (VPC10; Synflorix®, GSK), e a vacina conjugada 13-valente, incluindo os sorotipos da formulação da VPC10 adicionados dos sorotipos 3, 6A e 19A (VPC13; Prevenar 13®, Pfizer). A VPC10 é licenciada para uso pediátrico, enquanto a VPC13 é pediátrica e para uso em adultos ≥ 18 anos de idade.

Globalmente, as VPCs introduzidas nos Programas Nacionais de Imunizações (PNIs) mostram-se efetivas para combate à DPI e para a redução da colonização da nasofaringe pelos sorotipos vacinais. Em paralelo a esses efeitos vacinais, observou-se aumento de DPI por sorotipos não vacinais, fenômeno denominado substituição de sorotipos.

Outro efeito das VPC observado após sua implementação em diferentes países foi redução das taxas da resistência aos antibióticos, pois os sorotipos vacinais são associados à resistência. Sorotipos não incluídos nas VPC eram menos frequentes como causa de DPI e menos colonizantes, portanto menos expostos à pressão seletiva exercida pelo uso de antibióticos. Entretanto, a pressão seletiva exercida pela vacinação e a exposição contínua desses sorotipos não vacinais aos antibióticos ocasionou a emergência de cepas de pneumococo resistentes a esses medicamentos. Portanto, o uso rotineiro das VPC ocasionou mudança na epidemiologia da DPI.

Todos esses fatores levaram ao desenvolvimento de novas formulações vacinais com maior valência de sorotipos.

As vacinas conjugadas em desenvolvimento são: a vacina 15-valente, a qual inclui os sorotipos da VPC13 adicionados dos tipos 22F e 33F (VPC15; VAXNEUVANCE™, MSD); a vacina

20-valente, incluindo os sorotipos da VPC15 adicionados dos sorotipos 8, 10A, 11A, 12F e 15B (VPC20; Prevenar 20®, Pfizer); e duas vacinas 24-valente, que incluem os sorotipos da VPC20 adicionados dos tipos 2, 9N, 17F e 20 (VPC24; VAX-24, Vaxcyte, MSD). Recentemente, as vacinas VPC15 e VPC20 foram licenciadas pela U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA), dos Estados Unidos da América (EUA) para uso em adultos ≥ 18 anos de idade.

No Brasil, desde 2010, o PNI utiliza a VPC10 na rotina de imunização infantil. A VPC13 está disponível desde 2019 nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) somente para alguns grupos específicos com idade ≥ 5 anos: HIV/Aids, transplantados de órgãos sólidos, pacientes oncológicos e transplantados de células-tronco hematopoiéticas.

No Brasil, os sorotipos de pneumococo associados à DPI são monitorados há mais de 20 anos pela Vigilância Laboratorial do Pneumococo conduzida pelo Instituto Adolfo Lutz (IAL, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo [SES-SP]), que é o Laboratório de Referência Nacional para as Meningites e Infecções Pneumocócicas pelo Ministério da Saúde. Os dados desta vigilância mostraram redução estimada em 95% dos sorotipos vacinais na população < 5 anos (efeito direto da vacinação) e em 73% na população ≥ 50 anos (efeito indireto de rebanho), comparando-se o período pré-VPC10 (2006-2009) com o período mais recente pós-PCV10 (2017-2020) (**Gráfico 1; Tabela 1**). Observou-se também diminuição de sorotipos da VPC10 e aumento dos sorotipos não vacinais na colonização da nasofaringe.

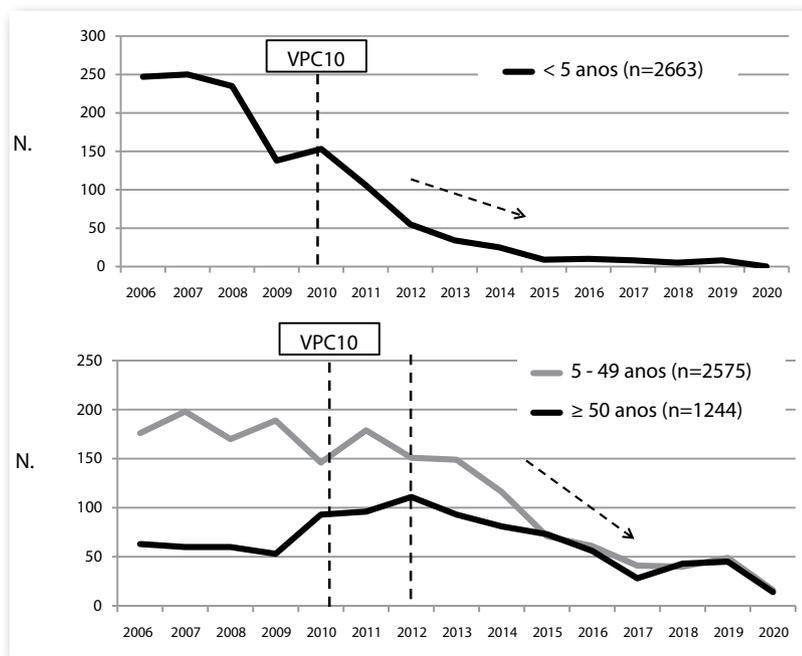


Gráfico 1. Distribuição de sorotipos da VPC10 de doença pneumocócica invasiva por grupo de idade. Criado com base em informações do boletim da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas, SES-SP, 2020.

Em contrapartida, os sorotipos não incluídos na VPC10 tornaram-se prevalentes como causa de DPI em ambas as faixas etárias, < 5 e ≥ 50 anos, principalmente os sorotipos 19A e 3, adicionais da VPC13, como também outros sorotipos não incluídos nas VPC atualmente disponíveis (VPC10 e VPC13) (Tabela 1). Observou-se também diminuição da prevalência do sorotipo 6A, provavelmente devido à proteção cruzada deste sorotipo com o 6B vacinal.

Tabela 1. Porcentagem relativa dos sorotipos de DPI incluídos nas VPC disponíveis pré-VPC10 (2006-2009) versus pós-VPC10 (2017-2020)

Sorotipos	< 5 anos			≥ 50 anos		
	Período vacinal		% relativa*	Período vacinal		% relativa*
	% pré-VPC10	% pós-VPC10		% pré-VPC10	% pós-VPC10	
VPC10	77,6	3,6	-95	44,1	11,8	-73
VPC13	88,0	54,0	-39	60,2	40,6	-32
Adicionais VPC13	10,4	24,0	+384	16,1	28,7	+81%
19A	3,3	39,1	+1080%	2,6	13,4	+415
3	2,8	10,0	+257	9,5	14,5	+52,6
6A	4,3	1,3	-70	3,9	1,0	-74,3
Outros não VPCs	11,9	46,0	+285	39,8	59,4	+49,2

*sinal negativo: redução; positivo: aumento

Nos anos mais recentes (2017-2020), uma grande diversidade de sorotipos não vacinais foi observada nas populações de < 5 anos (38 sorotipos) e ≥ 50 anos de idade (49 sorotipos). Sorotipos da VPC10 tornaram-se então um evento raro como causa de DPI (Gráfico 2).

Os dados nacionais de vigilância do pneumococo mostraram que, logo após a introdução da VPC10, houve diminuição da resistência aos antibióticos β-lactâmicos consequente da redução dos sorotipos da VPC10. Entretanto, a partir do ano 2015, observou-se aumento da resistência a diferentes antimicrobianos como também da multirresistência, atingindo taxas estimadas em > 25% no período 2017-2019. Sorotipos não incluídos na VPC10 foram associados à resistência antimicrobiana, principalmente 19A, 6C, 23A e 23B (Gráfico 3).

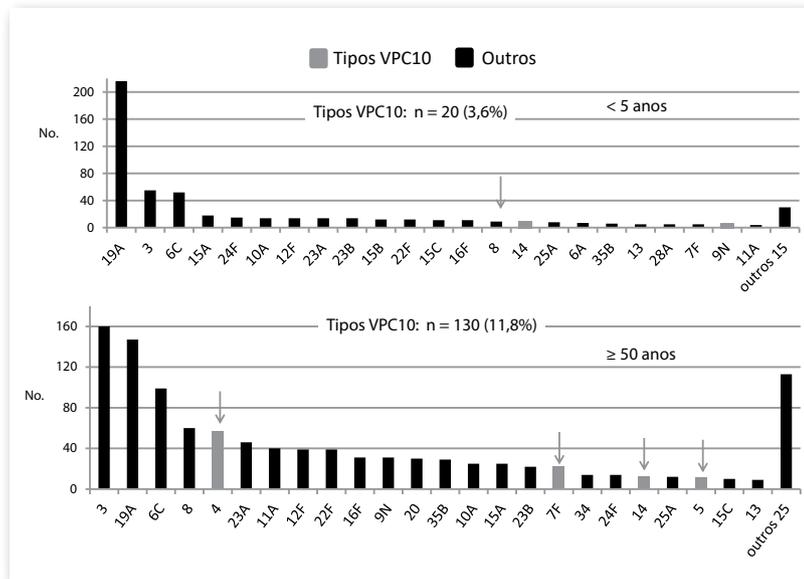


Gráfico 2. Distribuição de sorotipos de doença pneumocócica invasiva no período 2017-2020 por grupo de idade. Criado com base no boletim de informações da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas, SES-SP, 2020.

Um ponto importante a ser considerado foi a diminuição de DPI observada em vários países durante a pandemia pelo coronavírus SARS-CoV-2. As medidas de higiene e de isolamento no combate à Covid-19 levaram à diminuição da transmissão e do contágio por vírus e bactérias de transmissão respiratória, incluindo o pneumococo. É argumentado que, em crianças vacinadas, as medidas de contenção para controle da disseminação do vírus da Covid-19 podem levar à diminuição da colonização da nasofaringe, principalmente pelos sorotipos não vacinais, após vacinação. Consequentemente, haveria um possível débito da imunidade natural ou inata em razão da baixa colonização pelos sorotipos circulantes. Há que se considerar também a

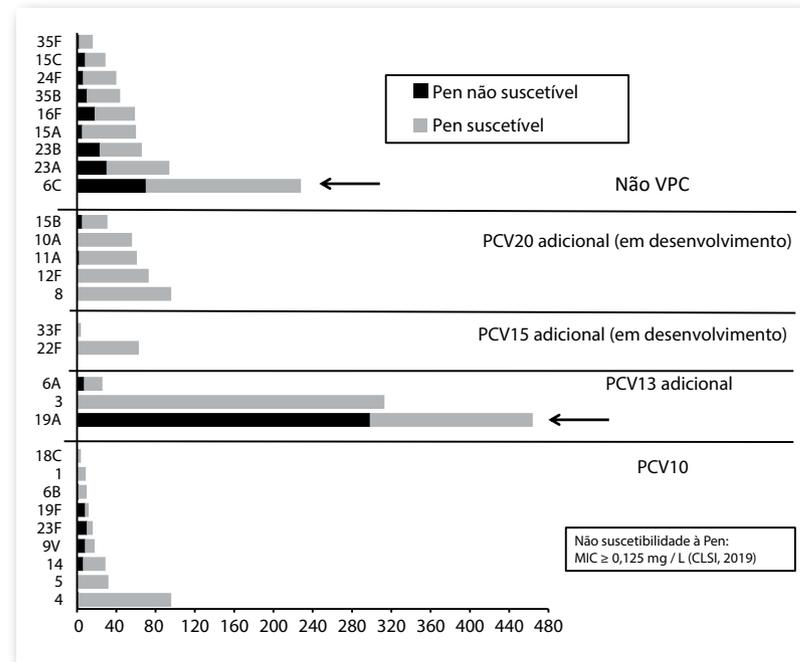


Gráfico 3. Sorotipos (%) associados à suscetibilidade à penicilina (Pen), período 2017-2019.

Adaptado de Brandileone et al., 2021.

possibilidade de comprometimento do efeito de rebanho da vacinação na população não vacinada. Esses fatores podem elevar o risco para DPI por sorotipos não vacinais após a pandemia por Covid-19. Logo, vacinas conjugadas com maior valência de sorotipos serão necessárias, sendo fundamental a continuidade do monitoramento dos sorotipos e do padrão de resistência antimicrobiana nos anos pandêmicos e pós-pandemia da Covid-19 para entendimento da epidemiologia da DPI.

Frente ao cenário atual de aumento de sorotipos não incluídos na VPC10, da diversidade de sorotipos como causa de DPI e do padrão

de resistência antimicrobiana observados nos anos recentes de vigilância, a pergunta “Necessitamos de novas vacinas no PNI?” deve ser discutida e respondida: possivelmente, a resposta será “Sim, necessitamos de vacinas conjugadas com maior valência de sorotipos”.

Referências

Brandileone MC, Almeida SCG, Bokermann S, et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine*. 2021;39(23):3207-15.

Brandileone MC. Long-term effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in Brazil. *Vaccine*. 2019;37(36):5357-63.

Brasil. Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs). Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. 5.ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

Brueggemann AB, van Rensburg MJ, Shawet D, al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021;3(6):e360-70.

Cassiolato AP, Almeida SCG, Andrade AL, et al. 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(11):e0208211.

Cohen R, Ashman M, Taha MK, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021;51(5):418-23.

Fairman J, Agarwal P, Barbanel S, et al. Non-clinical immunological comparison of a next-generation 24-valent pneumococcal conjugate vaccine (VAX-24) using site-specific carrier protein conjugation to the current standard of care (PCV13 and PPV23). *Vaccine*. 2021;39(23):3197-206.

Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517.

Greenberg D, Hoover PA, Vesikari T, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants. *Vaccine*. 2018;36(45):6883-91.

Hurley D, Griffin C, Young M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1489-97.

Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1455-63.

Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):441-51.

McGuinness D, Kaufhold RM, McHugh PM, et al. Immunogenicity of PCV24, an expanded pneumococcal conjugate vaccine in adult monkeys and protection in mice. *Vaccine*. 2021;39(30):4231-37.

Merck. Merck Announces U.S. FDA Approval of VAXNEUVANCE™ (Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine) for the Prevention of Invasive Pneumococcal Disease in Adults 18 Years and Older Caused by 15 Serotypes. Disponível em: <https://www.merck.com/news/merck-announces-u-s-fda-approval-of-vaxneuvance-pneumococcal-15-valent-conjugate-vaccine-for-the-prevention-of-invasive-pneumococcal-disease-in-adults-18-years-and-older-caused-by-15-serot/>. Acesso em: fev. 2022.

Pfizer. U.S. FDA Approves PREVNAR 20™, Pfizer's Pneumococcal 20-valent Conjugate Vaccine for Adults Ages 18 Years or Older. Disponível em: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-prevnar-20tm-pfizers-pneumococcal-20-valent>. Acesso em: fev. 2022.

São Paulo. Boletim Instituto Adolfo Lutz. Disponível em: <https://www.ial.sp.gov.br/ial/publicacoes/boletim>. Acesso em: fev. 2022.

Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. Nat Rev Microbiol. 2018;16(6):355-67.

10 Vacinas meningocócicas B: como recomendar?

Isabella Ballalai

Introdução

A doença meningocócica (DM) é uma das mais temidas no mundo. Manifesta-se de três formas: meningite, meningococemia ou, na sua pior forma, meningite com meningococemia. Caracteriza-se por início agudo com rápida progressão, podendo ser fulminante. No Brasil é a causa mais comum de meningite bacteriana.

A gravidade da doença se evidencia com números: 20% de letalidade (5-10% vão a óbito em 48h) e altas taxas de ocorrência de sequelas graves entre os sobreviventes: amputações de membros ocorre em até 8% das crianças, e 3% em adolescentes e adultos; cicatrizes na pele estão presentes em até 55% das crianças, 18% dos adolescentes e 2% dos adultos; perda de audição em até 19% dos lactentes, 13% das crianças, 12% dos adolescentes e 8%

dos adultos; e até 9,2% dos lactentes sofre convulsões. Outras sequelas incluem: falhas renais, ansiedade, deficiência visual, dificuldades emocionais, comportamentais e de aprendizado. No Brasil, em 2019, foram registrados 1.041 casos com letalidade de 24%.

Endêmica no mundo e no Brasil, a DM está relacionada a seis principais sorogrupos: A, B, C, W, Y e X. No Brasil, não se registram casos do sorogrupo X, e muito raramente o A é registrado (Gráfico 1).

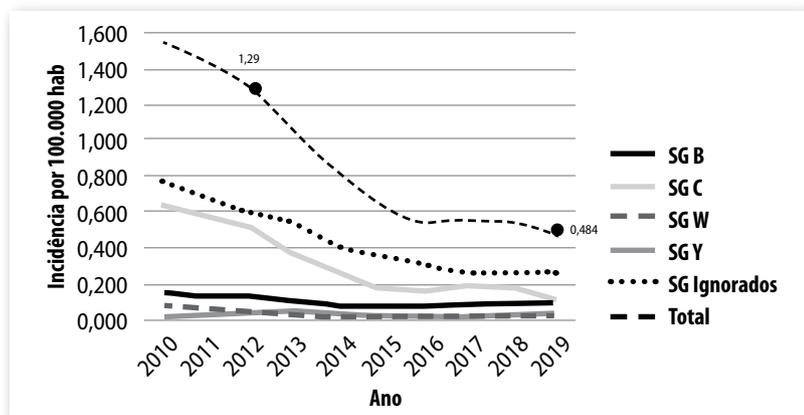


Gráfico 1. Doença meningocócica: incidência por sorogrupo. Tendência 2010-2019 (acumulada de todas as idades).

Fonte: DATASUS.

Desde 2010, o Ministério da Saúde (MS) incluiu a vacina meningocócica C conjugada (MenC) no calendário do Programa Nacional de Imunizações (PNI) para crianças. Altas taxas de cobertura vacinal permitiram redução de 70% dos casos de meningite por esse sorogrupo. A vacina MenC também foi disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para adolescentes de 11 a 14 anos de idade e, recentemente, substituída pela vacina

meningocócica conjugada ACWY (MenACWY) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade; no entanto, com baixíssimas coberturas vacinais nessa faixa etária.

Nesse cenário de queda da incidência da doença pelo sorogrupo C, o sorogrupo B passa a ser o mais prevalente, principalmente entre crianças (Figura 1). Além disso, o sorogrupo W passou a ser o mais prevalente em países vizinhos (como Chile e Argentina) e no Brasil representou cerca de 45% dos casos em 2017 (Gráfico 2).

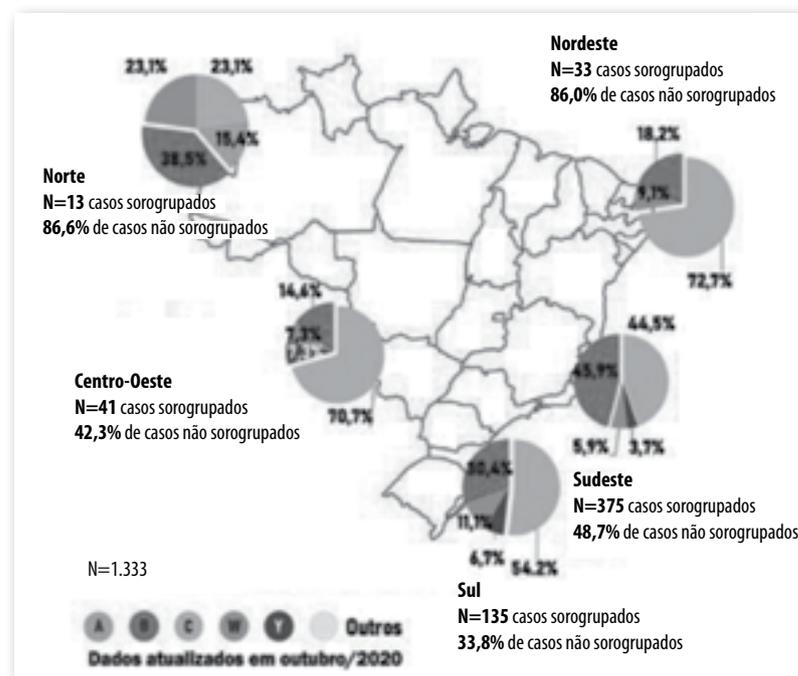


Figura 1. Distribuição de sorogrupos da doença meningocócica invasiva por região do Brasil, 2019 + 2020* (todas as faixas etárias).

* Para os dados de 2020, considerar que os casos ocorridos após 30/06/2020 podem estar subnotificados, devido a atraso na subida de dados do nível estadual para o nível federal.

Fonte: DATASUS.

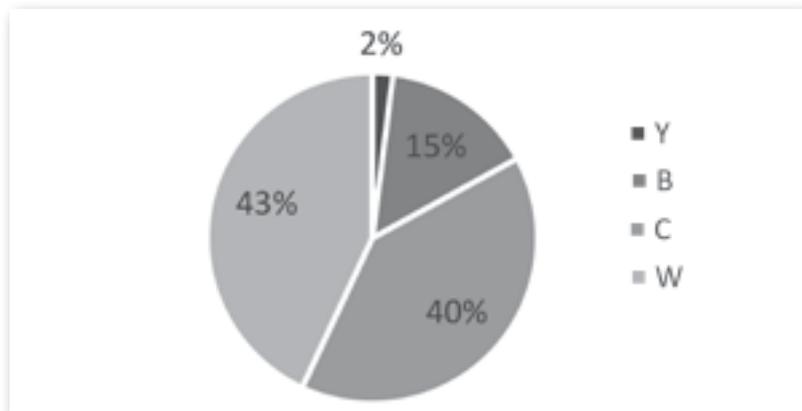


Gráfico 2. Proporção dos sorogrupos em relação ao total de doença meningocócica, Santa Catarina, 2017 (todas as faixas etárias).

Fonte: Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina (DIVE).

Vacinação

Endêmica no mundo e no Brasil, a DM pode ser prevenida. O PNI recomenda e oferece gratuitamente a vacina MenC (para crianças menores de 5 anos) e a vacina MenACWY (para adolescentes de 11 e 12 anos). A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) recomendam as vacinas MenACWY e meningocócica B recombinante (MenB) para todas as crianças e adolescentes.

Para as vacinas conjugadas (C ou ACWY), a SBP e a SBIIm recomendam reforços durante a infância e a adolescência e para pessoas de qualquer idade em situações de risco (seja por doença ou surto). A recomendação é, sempre que possível, usar a vacina quadrivalente (A, C, W, Y); iniciar a vacinação o mais precocemente possível (a partir dos 3 meses de idade) e aplicar dois reforços, aos 5 e aos 11 anos de idade. Para adolescentes não vacinados na infância são duas doses com intervalo de 5 anos entre elas.

Vacinas meningocócicas B: como recomendar?

No Brasil, o sorogrupo B é o segundo mais prevalente em todo o país, variando de um estado para outro. Em 2019 e 2020, foi responsável por 38,5% dos casos de DM na região Norte; 18,1% no Nordeste; 45,9% no Sudeste; 30,4% no Sul; e 14,6% no Centro-Oeste (**Figura 1**). A proporção de casos de DM pelo sorogrupo B vem aumentando durante os anos em todas as faixas etárias (**Gráfico 3**).

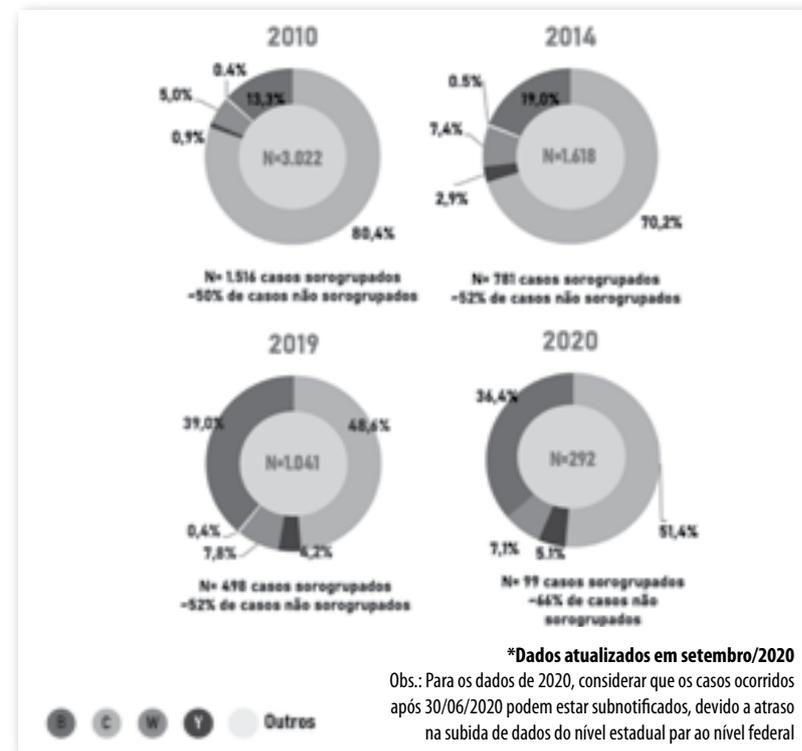


Gráfico 3. Proporção de casos de doença meningocócica invasiva pelo sorogrupo B – 2010- 2020*, Brasil.

Fonte: DATASUS.

Os dados do sistema de vigilância SIREVA (Secretaria de Estado da Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz), de 2019, evidenciam maior contribuição percentual de casos de doença invasiva devido ao sorogrupo B nos seguintes grupos etários: < 1 ano, 1 a < 5 anos e 5-14 anos (**Gráfico 4**). De acordo com os dados extraídos do DATASUS, em 2019, o sorogrupo B foi responsável por 70% dos casos de DM em menores de 10 anos.

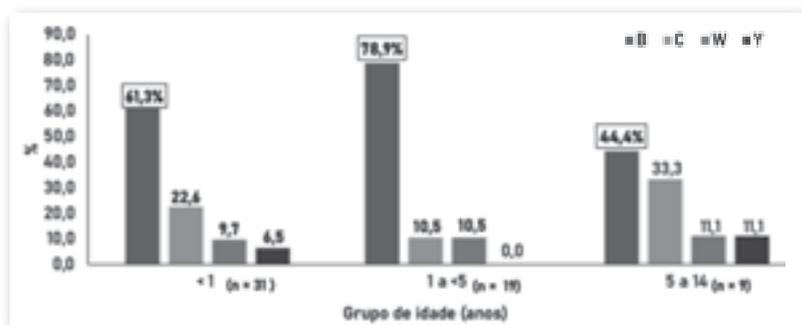


Gráfico 4. Contribuição percentual de casos de doença invasiva devido ao sorogrupo B por grupos etários, 2019-2020*.

Fonte: Secretaria de Estado da Saúde, Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz.

A SBP e a SBIm recomendam a vacina MenB para crianças e adolescentes. Para alguns grupos especiais de qualquer idade, a SBIm também recomenda a vacinação rotineira, prevendo, em algumas situações, reforços da vacina MenB (**Quadro 1**). Para os adultos saudáveis considera-se a recomendação somente em situações de surtos ou viagens.

Indicações

- Para crianças e adolescentes, conforme recomendações da SBP e da SBIm.

- Para adultos com até 50 anos, dependendo de risco epidemiológico.
- Para viajantes com destino às regiões onde haja risco aumentado da doença.
- Para pessoas de qualquer idade com doenças que aumentem o risco para a doença meningocócica.

Contraindicação

Pessoas que tiveram anafilaxia após uso de algum componente da vacina ou após dose anterior.

Quadro 1. Esquema de doses

Faixa etária de início da vacinação	Número de doses do esquema primário	Intervalo entre doses	Reforço
2 meses	Três doses	1 a 2 meses	Uma dose entre 12 e 15 meses (com um intervalo de pelo menos 6 meses entre a série primária e a dose de reforço)
3 a 5 meses	Duas doses	2 meses	
6 a 11 meses	Duas doses	2 meses	Uma dose entre 12 e 15 meses (com um intervalo de pelo menos 2 meses entre a série primária e a dose de reforço)
12 a 23 meses	Duas doses	2 meses	Uma dose, com intervalo de 12 a 23 meses entre a série primária e a dose de reforço
2 a 10 anos	Duas doses	1 a 2 meses	Não foi estabelecida a necessidade de reforços
Adolescentes			
Adultos			
Pacientes com asplenia funcional ou anatômica; deficiência do complemento; em uso de eculizumabe ou ravulizumabe	A depender da idade		Uma dose de reforço deve ser aplicada um ano após o fim do esquema de doses básico para cada faixa etária. Além disso, revacinar a cada 2 ou 3 anos

Fonte: Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), 2021.

Conclusão

Relacionada a diferentes tipos de meningococos, a DM é a causa mais comum de meningite bacteriana no Brasil. As vacinas meningocócicas representam um grande avanço na luta contra a meningite que, não raramente, leva ao óbito ou deixa sequelas graves permanentes.

Derrotar a meningite até 2030 é uma meta global da Organização Mundial da Saúde (OMS). Segundo a OMS, a *“meningite é fatal e debilitante; ela ataca brutalmente; tem sérias consequências para a saúde, econômicas e sociais e afeta todas as idades da vida em todos os países do mundo. A meningite bacteriana pode causar epidemias, levar à morte dentro de 24 horas e um em cada cinco pacientes pode permanecer incapacitado por toda a vida como resultado da infecção. A maioria dos casos e mortes por meningite pode ser prevenida pela vacinação”*.

A SBP e a SBIm recomendam as vacinas meningocócicas conjugadas ACWY (MenACWY) e meningocócica B recombinante (MenB) para crianças e adolescentes, além de para adultos em situações especiais. O PNI recomenda e oferece gratuitamente a vacina meningocócica C conjugada (para crianças menores de 10 anos) e para pessoas em situações especiais pelos CRIEs (Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais), e a vacina MenACWY (para adolescentes de 11 e 12 anos).

Referências

DATASUS. Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “SOROGRUPO” para Linha, “EVOLUÇÃO” para Coluna, “CASOS CONFIRMADOS” para Conteúdo, “2016, 2017, 2018, 2019, 2020” separadamente para Períodos Disponíveis, “MM”, “MCC” e “MM+MCC” para Etiologia, e “TODAS AS CATEGORIAS” para os demais itens. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.def>. Acesso em: 14 jan. 2021.

_____. Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “SOROGRUPO” para Linha, “ANO 1º SINTOMAS” para Coluna, “CASOS CONFIRMADOS” para Conteúdo, “2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 e 2019” para Períodos Disponíveis, “ETIOLOGIA”: MCC, MM, MM+MCC; “TODAS AS CATEGORIAS” para os demais itens. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.def>. Acesso em: set. 2020.

_____. Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “REGIÃO” para Linha, “ANO” para Coluna, “POPULAÇÃO RESIDENTE” para Conteúdo e “2010-2019” para Períodos Disponíveis. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?popsvs/cnv/popbr.def>. Acesso em: 21 set. 2020.

_____. Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “SOROGRUPO” para Linha, “REGIÃO DE NOTIFICAÇÃO” para Coluna, “CASOS CONFIRMADOS” para Conteúdo, “2019” para Períodos Disponíveis, “MM”, “MCC” e “MM+MCC” para Etiologia, e “TODAS AS CATEGORIAS” para os demais itens. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.def>. Acesso em: 15 jan. 2021.

_____. Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “SOROGRUPO” para Linha, “REGIÃO DE NOTIFICAÇÃO” para Coluna, “CASOS CONFIRMADOS” para Conteúdo, “2020” para Períodos Disponíveis, “MM”, “MCC” e “MM+MCC” para Etiologia, e “TODAS AS CATEGORIAS” para os demais itens. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.def>. Acesso em: 15 jan. 2021.

_____. Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “SOROGRUPO” para Linha, “FAIXA ETÁRIA” para coluna, “CASOS CONFIRMADOS” para Conteúdo, “2010” para períodos disponíveis, “MM”, “MCC” e “MM+MCC” para etiologia, e “TODAS AS CATEGORIAS” para os demais itens. Base de dados disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.de>. Acesso em: 18 jan. 2021.

_____. Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “SOROGRUPO” para Linha, “FAIXA ETÁRIA” para coluna, “CASOS CONFIRMADOS” para Conteúdo, “2014” para períodos disponíveis, “MM”, “MCC” e “MM+MCC” para etiologia, e “TODAS AS CATEGORIAS” para os demais itens. Base de dados disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.de>. Acesso em: 18 jan. 2021.

_____. Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “SOROGRUPO” para Linha, “FAIXA ETÁRIA” para Coluna, “CASOS CONFIRMADOS” para Conteúdo, “2019” para Períodos Disponíveis, “MM”, “MCC” e “MM+MCC” para Etiologia, e “TODAS AS CATEGORIAS” para os demais itens. Base de dados disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.def>. Acesso em: 21 set. 2020.

_____. Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “SOROGRUPO” para Linha, “FAIXA ETÁRIA” para coluna, “CASOS CONFIRMADOS” para Conteúdo, “2020” para períodos disponíveis, “MM”, “MCC” e “MM+MCC” para etiologia, e “TODAS AS CATEGORIAS” para os demais itens. Base de dados disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.de>. Acesso em: 18 jan. 2021.

_____. Pesquisa realizada na base de dados DATASUS, utilizando os limites “SOROGRUPO” para Linha, “FAIXA ETÁRIA” para coluna, “CASOS CONFIRMADOS” para Conteúdo, “2019” para períodos disponíveis, “MM”, “MCC” e “MM+MCC” para etiologia, e “TODAS AS CATEGORIAS” para os demais itens. Base de dados disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.de>. Acesso em: 25 fev. 2021.

DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE SANTA CATARINA – DIVE. Boletim Epidemiológico Mensal n. 3/2018. Vigilância da Doenças Meningocócica atualizado em 04 de junho de 2018. Disponível em: <http://www.dive.sc.gov.br/index.php/arquivo-noticias/723-boletim-epidemiologico-mensal-n-03-2018-vigilancia-da-doenca-meningococica-atualizado-em-04-de-junho-de-2018>. Acesso em: 20 nov. 2021.

Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, et al. Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):421-38.

Organização Mundial da Saúde – OMS. Defeating meningitis by 2030: a global road map. Disponível em : <https://www.who.int/publications/item/978924002640>. Acesso em : 29 out. 2021.

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças, Instituto Adolfo Lutz. Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva_2019.pdf. Acesso em: 20 nov. 2021.

Sociedade Brasileira de Imunizações – SBIm. Calendários de Vacinação. Disponível em: <https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>. Acesso em: 21 jul. 2021.

_____. Vacinação de pacientes especiais. Disponível em: [Família.sbim.org.br](http://familia.sbim.org.br). Acesso em: 20 nov. 2021.

Wang B, Clarke M, Thomas N, et al. The clinical burden and predictors of sequelae following invasive meningococcal disease in Australian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(3):316-8.

World Health Organization – WHO. Meningococcal meningitis. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/#>. Acesso em: 14 jan. 2021.

11

Vacinação de grupos especiais contra a Covid-19: idosos

Julio Croda

A população idosa é o grupo mais vulnerável e de maior risco para desenvolver formas graves de Covid-19, principalmente no que diz respeito a hospitalizações e óbitos. Segundo o Center for Disease Control and Prevention (CDC), dos Estados Unidos, existe um aumento progressivo para óbito nessa população comparado ao de pessoas de 18 a 29 anos. Esse risco vai de 65 vezes entre os idosos entre 65-74 anos a 370 vezes maior entre os maiores de 85 anos. Em um estudo no Estado de São Paulo, em 2020, antes do início da vacinação, identificamos que, após a internação, os idosos apresentavam risco progressivo de acordo com o avanço da idade. Entre os pacientes hospitalizados, pessoas entre 60-64 anos têm 22 vezes mais chance de ir a óbito e para maiores de 80 anos esse risco é mais de 72 vezes.

Tabela 1. Análise de regressão multivariada de Cox de características epidemiológicas e comorbidades associadas à morte para pacientes com Covid-19

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	Razão de Risco	IC 95%	Razão de Risco	IC 95%
Sexo				
Masculino	1,53	1.51 – 1.54	1,61	1.59 – 1.62
Grupos etários				
< 40	1		1	
40-44	2,78	2.67 – 2.88	2,63	2.53 – 2.73
45-49	4,74	4.58 – 4.91	4,27	4.13 – 4.42
50-54	7,66	7.42 – 7.91	6,44	6.24 – 6.64
55-59	12,71	12.35 – 13.09	9,93	9.64 – 10.23
60-64	22,55	21.93 – 23.19	15,97	15.52 – 16.42
65-69	37,34	36.34 – 38.36	23,97	23.31 – 24.64
70-74	58,78	57.22 – 60.39	34,09	33.16 – 35.05
75-79	85,94	83.61 – 88.33	45,4	44.13 – 46.70
≥ 80	149,53	145.84 – 153.31	72,69	70.81 – 74.62
Doença cardiovascular crônica mais hipertensão	11,84	11.71 – 11.97	2,44	2.40 – 2.47
Doença pulmonar crônica	42,59	41.62 – 43.57	3,62	3.53 – 3.71
Diabetes <i>mellitus</i>	10,36	10.24 – 10.48	2,03	2.00 – 2.05
Doença neurológica crônica	50,54	49.49 – 51.60	3,95	3.86 – 4.04

Fonte: Sistema de Vigilância Epidemiológica da Influenza (SIVEP-GRIPE), Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, (CVE/SES-SP)

As principais comorbidades associadas ao óbito em pacientes hospitalizados são: doenças pulmonar, neurológica e cardiológica; obesidade; diabetes *mellitus*; e hipertensão. Claramente existe um aumento da prevalência das comorbidades com a idade; então, é importante deixar claro que a população idosa sempre será o grupo de maior risco para hospitalização e óbitos, mesmo depois que toda a população estiver com esquema vacinal completo.

A imunossenescência influencia a capacidade funcional das células imunes inatas, predispondo os indivíduos idosos à resposta

imune inadequada a uma infecção pelo SARS-CoV-2. Os neutrófilos de pessoas idosas demonstram não ser capazes de eliminar o patógeno de forma eficiente, mas retêm a capacidade de secretar moléculas altamente inflamatórias. Dessa forma, a perpetuação da resposta inflamatória exacerbada está associada a maior risco de progressão para gravidade e, portanto, hospitalização e óbitos.

No mundo e no Brasil, os idosos foram o grupo prioritário para iniciar a vacinação. A distribuição da vacinação teve início com a CoronaVac, no dia 17 de janeiro de 2021, e posteriormente com ChadOx1, após aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Nesse momento, os dados relativos a hospitalizações e óbitos eram muito escassos, já que os ensaios clínicos haviam sido conduzidos a partir do desfecho primário, que seria evitar doença sintomática em adultos jovens. Os dois ensaios clínicos de fase III recrutaram um número bem pequeno de idosos, sendo impossível analisar adequadamente a eficácia de ambas as vacinas para esse grupo prioritário, tanto no que diz respeito à doença sintomática quanto aos desfechos graves.

Entre dezembro e janeiro de 2020, a variante Gama surgiu no Estado do Amazonas, causando aumento de casos, hospitalização e óbitos. Nesse momento era crucial entender se as vacinas eram eficazes para população idosa, não somente para prevenir doença sintomática, mas também hospitalização e óbitos, bem como entender se existia alguma perda de proteção devido à nova variante, principalmente em uma população extremamente vulnerável como a idosa.

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e o Estado de São Paulo solicitaram ao grupo VEBRA COVID-19 (Vaccine Effectiveness in Brazil Against COVID-19) uma avaliação de efetividade independente das duas principais vacinas utilizadas por

esse grupo prioritário no contexto da variante Gama. Em relação à CoronaVac, foi demonstrada, por meio de um estudo de teste negativo em idosos com mais de 70 anos no Estado de São Paulo, proteção (conferida após duas doses) de 47% para doença sintomática, 55% para hospitalização e 61% para óbito. A proteção era adequada até os 79 anos, sendo que os idosos entre 75-79 apresentavam proteção de 56% para doença sintomática, 66% para hospitalização e 78% para óbitos. Nesse mesmo estudo, os idosos com mais de 80 anos apresentaram proteção de 33% para doença sintomática, 39% para hospitalização e 44% para óbito, evidenciando claramente necessidade de uma dose de reforço mais precoce para esse grupo etário. Atualmente, a própria OPAS reconhece que o esquema completo com a CoronaVac seria de três doses para a população acima de 60 anos.

Em relação à ChadOx1, foi demonstrado por um estudo de teste negativo com idosos com mais de 60 anos no Estado de São Paulo proteção (conferida após duas doses) de 78% para doença sintomática, 90% para hospitalização e 94% para óbito. A comparação em relação às duas estimativas não é adequada, porque no Estado de São Paulo a maioria das pessoas acima de 80 anos recebeu CoronaVac, e as pessoas entre 60 e 69 anos, ChadOx1. Portanto, devido à maior frequência de idosos acima de 80 no grupo que recebeu a CoronaVac, a efetividade global dos idosos tende a ser menor no grupo de pessoas acima de 60 anos que receberam CoronaVac quando comparado com ChadOx1. Em um estudo recente, utilizando as bases de vigilância e vacinação nacional, Cerqueira-Silva e colaboradores ratificaram os achados encontrados no Estado de São Paulo, com diminuição da efetividade da vacina em idosos acima de 80 anos para CoronaVac e 90 anos para ChadOx1.

Em todos os estudos conduzidos no Brasil, no contexto da variante Gama, ficou demonstrada a necessidade de duas doses das duas principais vacinas utilizadas na população idosa para garantir a proteção adequada. No contexto da Delta, não existe estudo no Brasil de avaliação de efetividade. Dados dos Estados Unidos da América (EUA) e do Reino Unido demonstram os mesmos achados, deixando clara a necessidade também de duas doses de vacinas de RNAm para a proteção adequada, tanto para doença sintomática quanto para hospitalização e óbito.

Em relação aos níveis de anticorpos neutralizantes e efetividade das vacinas, existe uma clara correlação entre os níveis destes anticorpos e a proteção para doença sintomática. Além disso, foi demonstrado menor nível de anticorpos neutralizantes e menor efetividade para proteção para doença sintomática com as vacinas de vírus inativado em comparação com as de RNAm. Entretanto, essa correlação não é verdade para doenças graves como hospitalização e óbitos. Acredita-se que a proteção para desfechos mais graves esteja mais associada à resposta celular, que é mais duradoura e que tem menos impacto em relação às diferentes variantes. Dessa forma, podemos prever que, com o surgimento de novas variantes, existe redução de anticorpos neutralizantes e queda de proteção para doença sintomática; entretanto, para hospitalização e óbitos, só é possível estimar a efetividade após os estudos de vida real. No que diz respeito à Gama e à Delta, a efetividade para doença grave continua preservada. Novas variantes requerem novas avaliações de vida real para desfechos graves, principalmente na população idosa.

Na população idosa, a imunossenescência também está associada à menor produção de anticorpos neutralizantes e a prejuízo na resposta celular. No contexto de novas variantes, espera-se

que, por conta disso, com o tempo, possa ser observado maior risco para doença sintomática, hospitalização e óbitos. Os dados da queda de anticorpos neutralizantes e os de efetividade tornam mais clara a necessidade de uma dose de reforço após 4 a 6 meses do esquema primário, principalmente para os grupos mais vulneráveis, como os idosos. Essa queda parece ser mais pronunciada nas vacinas de vírus inativados, justamente por gerar uma resposta inicial menor quando comparada à das vacinas de RNAm.

No contexto da população idosa, devido às questões relacionadas à imunossenescência – já que esta população apresenta maior risco após infecção de evoluir para hospitalização e óbito e, também, infelizmente há maior chance de não responder adequadamente às diferentes vacinas –, é necessário potencializar a melhor resposta imunológica, a fim de se garantir maior proteção. Esquemas heterólogos demonstram ser responsáveis por gerar maior proteção, principalmente aqueles que iniciaram com vacinas de vírus inativado e/ou com vetores virais seguidos de vacina de RNAm. Nesse contexto, seria interessante oferecer, especialmente para os idosos, que na sua grande maioria receberam CoronaVac ou ChadOx1, um reforço com vacinas de RNAm.

Referências

- Angkasekwinai N, Niyomnaitam S, Sewatanon J, et al. The immunogenicity and safety of different COVID-19 booster vaccination following CoronaVac or ChAdOx1 nCoV-19 primary series. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/ppmedrxiv-21266947>. Acesso em: fev. 2022.
- Bajema KL, Dahl RM, Prill MM, et al. SUPERNOVA COVID-19; Surveillance Group; Surveillance Platform for Enteric and Respiratory Infectious Organisms at the VA (SUPERNOVA) COVID-19 Surveillance Group. Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalization - Five Veterans Affairs Medical Centers, United States, February 1-August 6, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(37):1294-9.
- Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, et al. CombiVacS Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;398(10295):121-30.
- Cerqueira-Silva T, Oliveira VA, Pescarini J, et al. The effectiveness of Vaxzevria and CoronaVac vaccines: A nationwide longitudinal retrospective study of 61 million Brazilians (VigiVac-COVID19). Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/48821/2/PrePrint_Effectiveness_Vaxzevria_CoronaVac_vaccines_Brazil.pdf. Acesso em: fev. 2022.
- Hitchings MDT, Ranzani OT, Dorion M, et al. Effectiveness of ChAdOx1 vaccine in older adults during SARS-CoV-2 Gamma variant circulation in São Paulo. *Nat Commun.* 2021;12(1):6220.
- Kai Wu, Angela Choi, Matthew Koch, et al. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.05.21256716v1>. Acesso em: fev. 2022.
- Kang Wang, Yunlong Cao, Yunjiao Zhou, et al. A third dose of inactivated vaccine augments the potency, breadth, and duration of anamnestic responses against SARS-CoV-2. Disponível em: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/ppmedrxiv-21261735>. Acesso em: fev. 2022.
- Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(7):1205-11.
- Lim WW, Mak L, Leung GM, et al. Comparative immunogenicity of mRNA and inactivated vaccines against COVID-19. *Lancet Microbe.* 2021;2(9):e423.

- Müller L, Di Benedetto S. How Immunosenescence and Inflammaging May Contribute to Hyperinflammatory Syndrome in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12539.
- Palacios R, Batista AP, Albuquerque CSN, et al. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. *SSRN J.* 2021. DOI:10.2139/ssrn.3822780.
- Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ.* 2021;374:n2015.
- Scobie HM, Johnson AG, Suthar AB, et al. Monitoring Incidence of COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths, by Vaccination Status - 13 U.S. Jurisdictions, April 4-July 17, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(37):1284-90.
- Sherman A, Stephens K, Suthar MS, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science.* 2021;373(6561):1372-7.
- Silva PVD, Oliveira SB, Escalante JJC, et al. Risk Factors for Death Among 120,804 Hospitalized Patients with Confirmed COVID-19 in São Paulo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;105(1):88-92.
- Vacharathit V, Aiweesakun P, Manopwisedjaroen S, et al. CoronaVac induces lower neutralising activity against variants of concern than natural infection. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(10):1352-54.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111.
- Zeng G, Wu Q, Pan H, et al. Immunogenicity and safety of a third dose of CoronaVac, and immune persistence of a two-dose schedule, in healthy adults: interim results from two single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 clinical trials. *Lancet Infect Dis.* 2021:S1473-3099(21)00681-2.

12

Efetividade da vacina CoronaVac

Eduardo Jorge da Fonseca Lima

A pandemia da Covid-19 levou ao rápido desenvolvimento de diversas plataformas vacinais em um curto período de tempo, com o intuito de diminuir não apenas o número de casos, mas principalmente o de formas graves da doença, como hospitalizações e óbitos.

Após a conclusão das pesquisas clínicas com a comprovação da eficácia e o posterior licenciamento das primeiras vacinas Covid-19 e seu uso na imensa maioria dos países, as etapas seguintes foram os estudos de efetividade vacinal.

Estas avaliações de efetividade são importantes ferramentas para a análise do seu impacto populacional, além de permitirem identificar possíveis eventos adversos e as lacunas do conhecimento dos estudos clínicos prévios. A efetividade vacinal diz respeito à redução do risco de infecção ou de doença entre indivíduos vacinados em situações e

condições reais, sendo importantes para melhor compreensão, definição e implementação de políticas de saúde.

A vacina CoronaVac, desenvolvida pela empresa chinesa Sinovac BioNTech, foi estudada em seus ensaios clínicos também no Brasil pela parceria com o Instituto Butantan. Outros estudos em diversas localidades do mundo também trouxeram informações sobre essa vacina, onde foram observados resultados controversos em relação à sua eficácia e efetividade. Esta é uma análise de alguns estudos sobre a efetividade da vacina em diferentes contextos e faixas etárias.

A CoronaVac utiliza a plataforma de vírus inativado, onde o patógeno inteiro, após cultivo em células, é submetido à inativação por agentes químicos, calor ou radiação. Há grande experiência do uso de vacinas inativadas com comprovação da resposta imune, como as vacinas da poliomielite (VIP), gripe, hepatite A, dentre outras, o que permite inferências relacionadas às possíveis vantagens e experiências de efetividade deste tipo de vacina. Além disso, são extremamente seguras, pois não apresentam risco de conversão para a forma patogênica; geralmente são menos imunogênicas, porém induzem adequada resposta imune; e têm a possibilidade, devido ao uso de adjuvante, de redução da dose, facilitando assim, a sua produção.

Os resultados dos estudos iniciais demonstraram que, de fato, a vacina CoronaVac apresentou efetividade para formas graves da Covid-19 em vários cenários e em faixas etárias estudadas.

Em um relatório, a Organização Mundial da Saúde (OMS) destacou que a efetividade de uma vacina pode ser afetada pela circulação do vírus em determinado território; pelo tipo da variante em circulação; pela adesão às medidas não farmacológicas (uso de máscara, distanciamento); pelo nível de exposição da

população ao vírus; e pelo cumprimento do intervalo de dose e outras condições previstas em bula, o que pode justificar diferentes resultados em diversos contextos analisados.

Estudos realizados no Brasil com a vacina CoronaVac demonstraram efetividade vacinal, variando de acordo com a idade e a gravidade da doença, assim como em outros países com resultados similares, endossando a efetividade da vacina.

Estudos iniciais que aprovaram o uso emergencial da vacina no Brasil demonstraram efetividade ao redor de 50% para todas as formas clínicas. Os estudos analisados consideraram a análise da população imunizada com a CoronaVac em relação à população não vacinada (alguns dos estudos ampliaram a comparação da análise da efetividade de outras vacinas) e utilizaram um período de análise mínimo de 14 dias após a segunda dose, garantindo que a análise respeitasse o período mínimo para resposta imune e proteção individual.

O *Profiscov study* foi o estudo pivotal que permitiu a autorização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o uso emergencial da CoronaVac no Brasil. Foi um desenho de estudo randomizado, duplo-cego, realizado com 12.396 profissionais de saúde em 16 centros no Brasil, entre julho e dezembro de 2020. Este ensaio clínico, de fase III, teve como *endpoint* primário a avaliação do número de pacientes sintomáticos, confirmados com RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*), 14 dias após a segunda dose da vacina. O desfecho de segurança foi a incidência de evento adverso até 7 dias após a imunização. Na análise final foram incluídos 9.823 participantes que haviam recebido as duas doses (4.953 do grupo vacina e 4.870 do grupo placebo) com 14 dias de intervalo, os quais foram seguidos por pelo menos 14 dias. O estudo observou que 253 participantes

tiveram doença sintomática comprovada, sendo 85 entre aqueles do grupo vacina e 168 entre os pertencentes ao grupo placebo. A eficácia global foi de 50,7% (IC 95% 36-62%), sendo de 83,7% para o *score* 3 (pacientes que precisaram de alguma assistência) e de 100% para o *score* 4 (casos moderados e graves). Cabe destacar que todos os seis casos graves ocorreram no grupo placebo. No que se refere a eventos adversos, dor local foi mais frequente no grupo dos vacinados. Houve 67 casos de eventos adversos sérios, porém não relacionados à vacinação.

Outro estudo, a seguir, manteve o enfoque nos profissionais de saúde, tendo por objetivo relatar a ocorrência de Covid-19 sintomática em uma coorte de profissionais de saúde vacinados e estimar a efetividade da vacina. Nesse estudo, a vacina foi administrada a 22.402 profissionais de saúde do Hospital das Clínicas de São Paulo, entre 18 e 21 de janeiro de 2021. A segunda dose foi realizada entre 14 e 16 de fevereiro, totalizando 21.652 participantes. Durante o estudo, os casos sintomáticos foram avaliados semanalmente com registro e análise dos dados. Compararam-se os dados do período antes da vacinação com as semanas pós-vacinação utilizando-se a Regressão de Poisson, para estudar a relação entre os números de casos semanais de Covid-19 entre os profissionais de saúde e os casos registrados na população em geral da cidade de São Paulo.

Embora na cidade de São Paulo os casos da doença tenham nitidamente aumentado em 2021, este comportamento não foi observado entre os profissionais de saúde vacinados; e a efetividade estimada após a terceira semana da segunda dose foi de 50,7% e 51,8%, respectivamente, com incremento ao longo das duas semanas seguintes.

Uma publicação com dados coletados de idosos da cidade de São Paulo avaliou a efetividade da CoronaVac contra Covid-19 sintomática durante a circulação disseminada da variante P1 (Gama). Foi um estudo caso-controle teste negativo, com a participação de adultos com idade maior ou igual a 70 anos, de janeiro a abril de 2021, período no qual a vacinação com as duas doses foi implementada. Os casos foram confirmados com RT-PCR e os controles foram os que tinham doença sintomática, porém com RT-PCR negativa (informações extraídas de dados secundários). Os controles foram pareados por idade, sexo, raça, município e história de Covid-19 prévia; a efetividade foi ajustada por idade e comorbidades. Um total de 7.950 pares com idade média de 76 anos foram selecionados entre os 26.433 casos de Covid-19 e os 17.622 controles teste negativo. Verificou-se que a efetividade ajustada da vacina para os maiores de 70 anos foi de 41,6% no período, sendo essa taxa maior ou igual 14 dias após a segunda dose. Com relação a uma única dose da vacina, não foi verificada redução de risco de aquisição da Covid-19. Cabe salientar que a efetividade foi inversamente proporcional à idade, reduzindo de acordo com o aumento da idade dos indivíduos.

O Projeto S, desenvolvido na cidade de Serrana, interior do estado de São Paulo, foi uma iniciativa do Instituto Butantan para avaliação da CoronaVac. Completaram o esquema vacinal, com duas doses da vacina em intervalo de 4 semanas, 81,3% da população adulta e 60,9% da população urbana de Serrana, o equivalente a cerca de 27 mil pessoas, sendo 16% idosos com mais de 60 anos. A publicação dos dados demonstrou que, entre os totalmente vacinados, a efetividade direta da vacina foi de 80,5% (IC 95%: 75,1 a 84,7) na prevenção de casos sintomáticos; de 95% (IC 95%: 86,9 a 98,1) contra hospitalizações; e

de 94,9% (IC 95%: 76,4 a 98,9) para prevenir mortes. No que tange à população idosa, a efetividade direta da CoronaVac manteve-se elevada, com 86,4% (IC 95%, 74,5 a 93) na prevenção de casos sintomáticos, 96,9% (IC 95%, 86,1 a 99,3) contra hospitalizações e 96,9% (IC 95%, 73,9 a 99,6) para prevenir mortes.

Um importante resultado secundário da pesquisa foi verificar que os efeitos indiretos de proteção começaram a ser observados nos outros grupos que ainda não haviam completado a imunização quando 52% do total da população já se encontrava imunizada. Contudo, não é possível fixar um percentual exato a partir do qual esses efeitos seriam sempre encontrados e, de toda forma, os efeitos diretos foram mais relevantes que os indiretos, sugerindo necessidade de ampla cobertura vacinal num curto espaço de tempo.

Esse estudo foi o primeiro a demonstrar como a imunização pela vacina pode modificar o curso da pandemia, sem outros fatores confundidores associados.

Por outro lado, um estudo caso-controle pareado chegou a resultados distintos. Foram avaliados 67.718 trabalhadores de saúde residentes em Manaus, com alto risco de exposição, tendo sido o primeiro grupo vacinado na localidade. Os participantes incluídos apresentavam pelo menos um sintoma de doença aguda com adequada coleta de RT-PCR para SARS-CoV-2 em no máximo até 10 dias depois do início dos sintomas e foram distribuídos no grupo caso (amostra positiva) e grupo-controle (amostra negativa). Foram excluídos aqueles com teste positivo de RT-PCR nos últimos 90 dias. O objetivo primário foi de estimar a efetividade de um regime de duas doses de CoronaVac na redução do risco de Covid-19 sintomática no período após 14 dias da administração da segunda dose e o secundário faria a avaliação após a primeira

dose. Os resultados foram inconclusivos e, devido a limitações do estudo, a efetividade avaliada da CoronaVac para a variante Gama manteve-se abaixo do observado em outros estudos.

Estudos realizados em outros países, como Chile e Turquia, também avaliaram a efetividade da vacina. O estudo chileno analisou a efetividade da vacina em uma coorte nacional prospectiva com participantes avaliados para a prevenção de Covid-19, hospitalizações, admissões em unidade de terapia intensiva (UTI) e óbitos e foram utilizadas taxas de riscos com base em modelos de riscos proporcionais de Cox, levando em consideração o estado de vacinação variável com o tempo, a saber: imunização parcial (mais de 14 dias após a primeira dose e antes da segunda) e imunização completa (14 dias após a segunda dose). A efetividade foi ajustada por características clínicas e demográficas. Foram incluídas 10,2 milhões de pessoas, sendo 5,4 milhões não vacinados. Dentre os vacinados, 542.000 tinham uma dose apenas e 4,2 milhões haviam recebido as duas doses. Todos os doentes foram excluídos do estudo.

Como resultado, para pessoas totalmente imunizadas houve efetividade de 65,9% para prevenção da Covid-19 em geral; de 87,5% para prevenção de hospitalizações; de 90,3% para prevenção de admissão em UTI e de 86,3% para prevenção de óbitos, com efeito mantido nos maiores de 60 anos. Desse modo, o estudo concluiu que a vacina preveniu efetivamente a Covid-19, incluindo doença grave e morte.

Um outro estudo na Turquia avaliou a eficácia e segurança da CoronaVac em indivíduos de 18 a 59 anos sem passado comprovado de doença e com RT-PCR negativo. Foram selecionados 11.303 voluntários em 24 centros, de setembro de 2020 a 5 de janeiro de 2021, distribuídos em duas coortes – uma de

profissionais de saúde (1:1) e outra de pessoas da comunidade (2:1). Desses voluntários, 10.214 foram alocados aleatoriamente: 6.646 no grupo vacina (65,1%) e 3.568 (34,9%) no grupo placebo, acompanhados por uma média de 43 dias. Durante o estudo ocorreram nove casos de Covid-19 sintomática confirmada por RT-PCR no grupo de vacinados e 32 casos no grupo placebo 14 dias ou mais após a segunda dose, demonstrando eficácia de 83,5% (IC 95%: 65,4 a 92,1, $p < 0,001$). A vacina demonstrou eficácia para Covid-19 sintomática confirmada por RT-PCR, com bom perfil de segurança e tolerabilidade.

Apesar de todas as controvérsias que envolveram o uso da vacina CoronaVac, foi verificado que, para a proteção contra formas graves, especialmente na faixa etária menor que 70 anos, sua utilização foi fundamental no momento da pandemia, sendo a vacina mais amplamente utilizada no Brasil.

Referências

- Borges, MC, Palacios, R, Brango, HA, et al. Projeto S: a Stepped-Wedge Randomized Trial to Assess CoronaVac Effectiveness in Serrana, Brazil. Disponível em: <https://ssrn.com/abstract=3973422>. Acesso em: 20 jan. 2022.
- Faria E, Guedes AR, Oliveira MS, et al. Performance of vaccination with CoronaVac in a cohort of healthcare workers (HCW) - preliminary report. medRxiv 2021.04.12.21255308.
- Fundação Oswaldo Cruz. Nota Técnica: Análise de efetividade da vacinação da COVID-19 no Brasil para casos de hospitalização ou óbito. Rio de Janeiro: FioCruz; 2021.
- Hitchings MDT, Ranzani OT, Torres MSS, et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study. *Lancet Regional Health – Americas*. 2021;1:100025.
- Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021;385:875-84.
- Palacios R, Batista AP, Albuquerque CSN, et al. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study. *SSRNJournal*2021. DOI:10.2139/ssrn.3822780.
- Ranzani OT, Hitchings MT, Dorion M, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in the elderly population during a Gamma variant-associated epidemic of COVID-19 in Brazil: A test-negative case-control study. *MedRxiv*. 2021.05.19.21257472.
- Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al.; CoronaVac Study Group. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet*. 2021;398:213-22.
- World Health Organization – WHO. Evaluation of Covid-19 vaccine effectiveness: interim guidance. March 2021. 70 p. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340301>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

13

Diferentes esquemas de intervalo entre doses das vacinas contra Covid-19

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho

Introdução

Após a aprovação de vacinas Covid-19 para uso em seres humanos, foi possível observar que muitos países adotaram diferentes intervalos de administração entre as doses, para que fosse gerada uma resposta imune eficaz e robusta. Tal fato está relacionado com a escassez de oferta de vacinas e tem como objetivo principal imunizar mais rapidamente uma grande parte da população com pelo menos uma dose, aumentando os índices de proteção contra a doença.

Essa estratégia é defendida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que enfatiza que os países que optarem pelo adiamento da segunda dose para além de 3-6 semanas após a primeira imunização, em um cenário de fornecimento limitado de vacinas, devem priorizar a distribuição

das primeiras doses para o maior número possível de indivíduos vulneráveis (grupos prioritários). Adotando-se essa estratégia, evitam-se mais mortes do que ocorreriam se fosse aguardado o tempo de imunização com duas doses, desde que a eficácia de proteção contra a mortalidade por Covid-19 com uma dose da vacina seja pelo menos metade daquela conferida por duas doses, não diminuindo abaixo deste nível antes da imunização completa (segunda dose).

Além disso, a OMS recomenda que, para os países que ainda não alcançaram altas taxas de cobertura vacinal nos grupos prioritários e que estejam com alta incidência de casos de Covid-19 associada à escassez no fornecimento de vacinas, o intervalo entre as doses seja estendido em até 12 semanas, para que esses indivíduos sejam imunizados com a primeira dose o mais rápido possível.

Efetividade das vacinas contra Covid-19 de acordo com o intervalo entre as doses

Atualmente, há mais de uma dezena de vacinas Covid-19 em uso ao redor do mundo. Entre aquelas aprovadas em diversos países, inclusive no Brasil, podemos citar:

- BNT162b2 (3 LNP-mRNAs)/(Comirnaty®), Pfizer/BioNTech.
- ChAdOx1-S (AZD1222), Oxford/AstraZeneca.
- Ad26.COV2.S, Janssen.
- CoronaVac, Sinovac.

Cada uma estabeleceu um intervalo recomendado entre as doses de acordo com os ensaios clínicos realizados (**Tabela 1**).

Tabela 1. Intervalo entre as doses das vacinas Covid-19 recomendado pela bula do fabricante

Vacina	Intervalo (semanas)
BNT162b2 (3 LNP-mRNAs), Pfizer/BioNTech	3
ChAdOx1-S - (AZD1222) (Oxford/AstraZeneca)	4-12
Ad26.COV2.S (Janssen)	0 (dose única)
CoronaVac (Sinovac)	2-4

Em relação à vacina Ad26.COV2.S (Janssen), nos Estados Unidos da América (EUA), onde ela foi amplamente utilizada para imunização da população, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aprovou a realização de uma dose de reforço para todos os indivíduos acima de 18 anos. Essa dose deve ser aplicada pelo menos dois meses após a administração da dose única da vacina da Janssen, com qualquer uma das vacinas aprovadas para uso no país (dos fabricantes Janssen, Pfizer/BioNTech ou Moderna).

No Brasil, as limitações na distribuição dos imunizantes contra a Covid-19 fizeram com que o Ministério da Saúde (MS) adotasse, inicialmente, intervalos maiores entre a primeira e segunda dose das vacinas (**Tabela 2**). Além disso, como atualmente a vacinação de todo o público-alvo ocorre de maneira acelerada, o MS passou a reconsiderar as estratégias de vacinação em determinados grupos de maior vulnerabilidade, tais como idosos e indivíduos com alto grau de imunossupressão. Ambos os grupos apresentaram menor proteção pelo esquema-padrão da vacinação aos mais diversos tipos de imunizantes. Dessa forma, a partir de setembro/2021, o MS passou a recomendar uma dose de reforço da vacina para todos os idosos acima de 60 anos, após 6 meses da conclusão do esquema vacinal primário (independente do imunizante).

Posteriormente a dose de reforço foi estendida para os trabalhadores da saúde da linha de frente ao combate do coronavírus. Já a dose adicional para se completar o esquema vacinal primário está indicada aos pacientes com alto grau de imunossupressão, devendo ser administrada 28 dias após a última dose do esquema primário. Tanto para a dose de reforço como dose adicional, a vacina a ser utilizada deverá ser, preferencialmente, da plataforma de RNA mensageiro (Pfizer/Wyeth) ou, de maneira alternativa, vacina de vetor viral (Janssen ou AstraZeneca).

Tabela 2. Intervalo entre as doses das vacinas contra Covid-19 adotado para imunização no Brasil

Vacina	Intervalo (semanas)
BNT162b2 (3 LNP-mRNAs), Pfizer/BioNTech	8
ChAdOx1-S - (AZD1222) (Oxford/AstraZeneca)	8
Ad26.COVS.2.S (Janssen)	0 (dose única)
CoronaVac (Sinovac)	4

Para que seja possível a avaliação de efetividade de uma única dose (primeira dose) da vacina, há a necessidade de que os indivíduos imunizados tenham sido alvo de risco de exposição ao vírus SARS-CoV-2 por um período suficiente. Esse tipo de estudo não é viável em países que adotaram intervalos de 3 a 4 semanas entre a primeira e segunda doses da vacina, pois nesse período as respostas imunes ainda estão sendo desenvolvidas pelo organismo. Por outro lado, em países que estabeleceram um intervalo maior entre as doses, o cenário epidemiológico permitiu que fossem realizadas análises da efetividade da vacina com a primeira dose. Em relação à vacina BNT162b2 mRNA (Pfizer/BioNTech), por exemplo, o Reino Unido optou por 12 semanas de intervalo entre

as doses e o Canadá, 4 meses. França e a Alemanha estabeleceram 6 semanas de intervalo entre as doses.

Na Escócia, um estudo de coorte prospectivo teve como objetivo investigar a associação entre a vacinação em massa com a primeira dose das vacinas BNT162b2 mRNA (Pfizer/BioNTech) e ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) contra Covid-19 e internações hospitalares associadas à doença. A média de idade das pessoas vacinadas foi 65 anos. Os resultados indicaram redução substancial na taxa de internações hospitalares em decorrência da Covid-19, sendo 91% (IC 95%: 85-94) para a primeira dose da vacina BNT162b2 mRNA e 88% (IC 95%: 75-94) para a ChAdOx1, ambas com um intervalo de 28 e 34 dias pós-vacinação. A efetividade na prevenção de hospitalização após uma única dose (análise combinada de ambas as vacinas) entre idosos com mais de 80 anos foi de 85% (IC 95%: 66-93%), na avaliação de pelo menos 6 semanas após a primeira dose.

Neste estudo houve tempo para avaliar a efetividade após uma única dose e os resultados expressam muito mais robustez à proteção esperada com esta estratégia. Além disso, não foi observada diminuição da efetividade de ambas as vacinas com o passar das semanas após a primeira dose. E, mais: duas a três semanas após a aplicação da primeira dose, a efetividade calculada atingiu um *plateau* e se manteve estável até o momento da segunda dose.

Outro estudo, realizado na Inglaterra, teve como foco estimar a efetividade da vacina Pfizer/BioNTech BNT162b2 e da vacina AstraZeneca ChAdOx1 contra Covid-19 confirmada, hospitalizações e mortes. Participaram do estudo cerca de 7,5 milhões de adultos em todo o país, com 70 anos ou mais, e foram incluídos aqueles indivíduos que haviam apresentado teste para Covid-19 positivo no período do estudo (08/12/20 a 19/02/21) e recebido

uma ou duas doses da vacina BNT162b2 ou, alternativamente, uma dose da vacina ChAdOx1. O estudo concluiu que a vacinação com uma dose única da vacina Covid-19 BNT162b2 ou ChAdOx1 foi associada à redução significativa nos casos positivos de SARS-CoV2 sintomáticos em idosos, apresentando proteção ainda maior contra a forma grave da doença. Além disso, essa proteção foi mantida durante o acompanhamento (> 6 semanas). A segunda dose da BNT162b2 forneceu proteção adicional contra doença sintomática; a segunda dose da vacina ChAdOx1 não foi avaliada, pois no período do estudo ainda não havia ocorrido a imunização com esta dose na Inglaterra.

Uma preocupação constante em relação à imunização contra a Covid-19 é a cobertura vacinal para as variantes do vírus SARS-CoV-2. Outro estudo realizado na Inglaterra teve como objetivo avaliar a efetividade das vacinas Covid-19 BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) ou ChAdOx1 (Oxford-AstraZeneca) após a primeira ou segunda dose, em relação à admissão hospitalar frente à variante Delta (B.1.617.2). Enquanto para a variante Alfa (B.1.117) a efetividade da primeira dose da vacina contra internações hospitalares foi de 83% e 76% para BNT162b2 e ChAdOx1, respectivamente, para a variante Delta (B.1.617.2) a taxa de efetividade foi de 94% e 71%, respectivamente. Para o esquema de vacinação completo (duas doses), a efetividade para a variante Alfa foi de 95% e 86% e para a Delta de 96% e 92%, para a imunização com BNT162b2 e ChAdOx1, respectivamente. Em conjunto, esses resultados indicam níveis altos de proteção contra hospitalização com a variante Delta com uma ou duas doses das vacinas avaliadas.

Outra evidência do benefício de se vacinar a população em massa com a primeira dose de vacinas contra a Covid-19 foi

demonstrada em um estudo inglês que analisou o impacto na transmissão do vírus para contatos domiciliares. A pesquisa revelou que adultos infectados com o vírus SARS-CoV2, três semanas após receberem uma dose da vacina BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) ou ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca), tiveram 38-49% menor probabilidade de transmitir o vírus para seus contatos domiciliares do que pessoas não vacinadas. Essa proteção, observada cerca de 14 dias após a vacinação, apresentou níveis semelhantes independentemente da idade dos casos ou seus contactantes e possivelmente tem um grande impacto na redução da transmissão do vírus na comunidade após a primeira dose.

A efetividade de uma e duas doses de vacinas de mRNA (BNT162b2 da Pfizer/BioNTech ou mRNA-1273 da Moderna) contra infecção sintomática e desfechos graves, tais como hospitalização ou morte associada à infecção por SARS-CoV-2, foi avaliada em um estudo canadense. Participaram desse estudo indivíduos com idade ≥ 16 anos que haviam sido testados para SARS-CoV-2 e apresentado sintomas de Covid-19 após receberem uma ou duas doses da vacina. A efetividade das vacinas em conjunto contra a infecção sintomática observada ≥ 14 dias após a primeira dose foi de 60%, aumentando de 48% em 14-20 dias após a primeira dose para 71% em 35-41 dias. Após o esquema completo de imunização, a efetividade observada após ≥ 7 dias foi de 91%. Em relação à efetividade contra desfechos graves, observada ≥ 14 dias após a primeira dose, foi de 70% (60% a 77%), aumentando de 62% em 14-20 dias para 91% em ≥ 35 dias. Com as duas doses, a efetividade foi 98% após ≥ 7 dias da imunização completa.

No Canadá, foi realizado um estudo com um modelo desenvolvido para avaliar o impacto da extensão dos intervalos de doses das vacinas de mRNA. O modelo foi estratificado por idade,

determinístico e compartimental da transmissão de doença pelo SARS-CoV-2 para reproduzir as características epidemiológicas da epidemia no país. A vacinação simulada compreendeu vacinas de mRNA com as seguintes efetividades para primeira e segunda doses, respectivamente: (1) contra a doença – 67% e 94%; (2) contra hospitalização: 80% e 96%; (3) contra morte: 85% e 96%, em adultos com 20 anos ou mais. A eficácia contra a infecção foi assumida como 90%. O intervalo simulado entre as doses foi de 6 semanas, comparando este com intervalos estendidos para 12, 16 e 24 semanas. Os intervalos simulados de 12 e 24 semanas apresentaram redução de 12,1 a 18,9% de casos sintomáticos, 9,5 a 13,5% de hospitalizações e 7,5 a 9,7% de mortes quando comparados aos dados do intervalo de 6 semanas entre as duas doses da vacina. Os benefícios dos intervalos estendidos resultaram em grande parte da capacidade de acelerar a cobertura em indivíduos com idade entre 20 e 74 anos. Tais resultados apoiam uma estratégia de estender os intervalos de dose de vacinas mRNA em todas as faixas etárias para minimizar casos sintomáticos, hospitalizações e mortes enquanto o fornecimento de vacina for restrito.

Conclusões

Compreender como otimizar os esquemas de vacinas Covid-19 e maximizar as respostas imunológicas dentro de cada faixa etária é muito importante para reduzir as taxas de transmissão e desfechos mais graves, como internações e morte.

A extensão dos intervalos entre as doses das vacinas Covid-19 é um assunto controverso, porém vimos dados que demonstraram eficácia e efetividade após a primeira dose, garantindo assim

que maior número de indivíduos, especialmente os mais vulneráveis, estejam protegidos contra a doença.

Uma vez que as coberturas vacinais tenham sido alcançadas entre os mais vulneráveis, e que haja maior disponibilidade de vacinas, é possível reavaliar a estratégia de intervalos entre as doses. Além disso, é importante destacar que todos devem receber ao menos duas doses das vacinas Covid-19 (Pfizer, Astrazeneca ou CoronaVac) ou uma dose da vacina Janssen, para atingirmos a proteção ideal e duradoura, não apenas como indivíduos, mas também de modo coletivo.

Referências

- Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. Medrxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19 - Secovid. Plano nacional de operacionalização da vacinação contra a covid-19. 11ª edição. Brasília/DF. 07/10/2021. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19-11edicao.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC. COVID-19 Vaccine Booster Shots. Updated Nov. 17, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html#choosing-booster>. Acesso em: 19 nov. 2021.
- Chung H, He S, Nasreen S. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ*. 2021;374:n1943.

CNN Brasil. 14 vacinas aprovadas para Covid-19 e dezenas em teste em todo o mundo; conheça. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/saiba-quais-sao-as-vacinas-contr-o-novo-coronavirus-em-uso-e-em-estudo-no-mundo/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

Comirnaty® vacina covid-19. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Comirnaty_Paciente_21.pdf. Acesso em: 18 nov. 2021.

COVID-19 Vaccine Janssen (COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinante])). Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/covid-19-vaccine-janssen-epar-medicine-overview_pt.pdf. Acesso em: 18 nov. 2021.

Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, et al. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med*. 2021;385(8):759-60.

Nam A, Ximenes R, Yeung MW, et al. Modelling the impact of extending dose intervals for COVID-19 vaccines in Canada. *Medrxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.07.21255094>

Sociedade Brasileira de Imunizações – SBIm. Nota Técnica Conjunta SBIm/SBP: intervalo entre as doses das vacinas COVID-19 AstraZeneca/Oxford e Pfizer – 13/07/2021. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-tecnica-sbim-sbp-intervalo-vacinas-oxford-pfizer.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2021.

Stowe J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. Disponível em: https://fpmag.net/wp-content/uploads/2021/06/Effectiveness-of-COVID-19-vaccines-against-hospital-admission-with-the-Delta-B_1_617_2variant.pdf. Acesso em: 18 nov. 2021.

Vacina adsorvida covid-19 (inativada). Disponível em: https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas_Anvisa/20210806paciente.pdf. Acesso em: 18 nov. 2021.

Vacina covid-19 (recombinante). Disponível em: [https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID-19%20\(RECOMBINANTE\)](https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VACINA%20COVID-19%20(RECOMBINANTE)). Acesso em: 18 nov. 2021.

Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*. 2021;397(10285):1646-57.

World Health Organization – WHO. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341786/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BNT162b2-2021.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 17 nov. 2021.

14

Efeitos inespecíficos das vacinas BCG, pólio e tríplice viral podem proteger contra Covid-19?

Eitan N Berezin

A doença Covid-19, causada pelo SARS-CoV-2, foi relatada pela primeira vez na cidade de Wuhan (China) e rapidamente se disseminou para o resto do mundo. No início da pandemia não havia intervenções eficazes para prevenir ou tratar a infecção, o que chamou a atenção para a avaliação de outras medidas profiláticas já disponíveis para proteção da Covid-19, enquanto se aguardavam os resultados dos estudos clínicos de vacinas específicas. Por isso havia um crescente interesse em algumas das vacinas existentes que já demonstravam potencial de prevenir doenças respiratórias virais ou bacterianas, mais especificamente a vacina baseada no Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), e outras de vírus vivos, pois estas podem, hipoteticamente, desempenhar um papel de prevenção ou diminuição da gravidade da Covid-19.

A base da vacinação é o fato de o sistema imunológico ativar as defesas contra os componentes antigênicos da vacina para produzir uma resposta imune rápida e específica contra um patógeno. Além deste efeito específico, alguns pesquisadores argumentam que existem outros efeitos não específicos de vacinas, que extrapolam a proteção direta contra as doenças para as quais foram desenvolvidas. Estes efeitos não específicos dos imunizantes foram denominados “efeitos heterólogos” ou “efeitos inespecíficos”.

O principal resultado que tem sido considerado em estudos epidemiológicos dos efeitos não específicos de vacinas é a redução da mortalidade por todas as causas com o uso de vacinas vivas, como vacina oral contra a poliomielite (OPV), vacina BCG e vacinas sarampo, caxumba e rubéola.

Em relação às infecções pelo SARS-CoV-2, chamou a atenção o fato de as crianças serem menos afetadas pela infecção e, quando infectadas, manifestarem doença com menor gravidade, o que poderia ser atribuído, entre outras causas, ao fato de crianças terem sido imunizadas mais recentemente com vacinas de vírus vivos.

A seguir uma análise de algumas vacinas consideradas com ação potencial para a prevenção da Covid-19.

Vacina BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

Uma revisão sistemática de Higgins et al. mostrou associação entre a vacinação com BCG e redução da mortalidade por todas as causas em torno de 50%, substancialmente maior do que o previsto pela prevenção da tuberculose isoladamente. Uma análise populacional de 33 países mostrou que as crianças vacinadas com BCG tinham risco 17% a 37% menor de infecções agudas

do trato respiratório inferior. Os efeitos heterólogos da vacinação BCG contra infecções virais podem ser exercidos por vários mecanismos, e um fundamental é a indução de imunidade treinada. A vacinação com BCG pode estimular a memória imunológica em células NK, monócitos e macrófagos.

Também leva ao aumento de interferon gama (IFN- γ) e citocinas derivadas de monócitos “quatro a sete vezes” e “duas vezes”, respectivamente, em indivíduos saudáveis voluntários.

Os mecanismos subjacentes aos efeitos imunomodulatórios das vacinas são objeto de investigação em curso. A vacina BCG influencia a imunidade de células inatas e T pela reprogramação epigenética das células imunes e pela alteração das respostas da citocina. Como as crianças, em geral, recebem BCG e outras vacinas vivas, foi postulado que isso contribuiria com a diferença da severidade da infecção Covid-19 em crianças.

Em relação à proteção para Covid-19, chamou a atenção o fato de que a vacina BCG pode reduzir o risco de infecções do trato respiratório em idosos e adolescentes e aumentar substancialmente a capacidade de resposta às vacinas contra influenza A e hepatite B. Este fato foi utilizado para se analisar os efeitos da utilização da BCG para melhorar a resposta do hospedeiro para Covid-19.

Um estudo realizado em Israel comparou a gravidade da doença em grupos de pessoas previamente imunizadas com BCG e não encontrou diferença na evolução da Covid-19 nos dois grupos. Entretanto, como estes pacientes já haviam sido imunizados há mais de 20 anos, ficou a pergunta se imunização recente com BCG não resultaria em melhor proteção.

As análises realizadas comparando países que utilizaram a BCG com países que não a usaram no esquema de imunização

não conseguiram detectar diferenças. O direcionamento atual das pesquisas é avaliar o quanto o BCG pode auxiliar na imunidade conferida pelas vacinas específicas para Covid-19.

Vacina tríplice viral: sarampo, caxumba e rubéola (SCR)

Quatro ensaios clínicos randomizados que consideraram a mortalidade por todas as causas após vacina contra o sarampo e 18 estudos observacionais foram incluídos na revisão sistemática de Higgins et al. Os estudos observacionais indicaram redução substancial na mortalidade por todas as causas após a vacina contra o sarampo (RR 0,51; IC 95%: 0,42 a 0,63). A partir dos estudos disponíveis, conclui-se que a vacina de sarampo pode contribuir para a redução da mortalidade de crianças pequenas em contextos de baixa renda.

Desde o início da pandemia, tem havido intenso debate sobre o uso de vacinas atenuadas vivas (vacinas não específicas) para induzir imunidade de mucosa, para amenizar a doença ou reduzir a mortalidade por SARS-CoV-2. Em um ensaio clínico realizado no estado de Santa Catarina, Fedrizzi e colaboradores randomizaram pacientes para receber vacina SCR ou placebo para prevenir infecções primárias pelo SARS-CoV-2 diagnosticados por teste de RT-PCR (*reverse transcription–polymerase chain reaction*). Neste estudo a vacina tríplice viral não impediu casos incidentes de infecções pelo SARS-CoV-2, mas foi associada à redução de gravidade em pacientes com Covid-19 sintomática.

Um estudo de Gold e colaboradores verificou que títulos elevados de anticorpos anticaxumba (134 a 300 UA/mL) foram encontrados apenas em indivíduos com casos de Covid-19 assintomáticos. Os indivíduos com casos moderados e graves da doença

apresentaram baixos valores de titulação para caxumba (abaixo de 75 UA/mL). As correlações inversas significativas observadas no grupo que recebeu a vacina SCR indicam que pode haver uma associação. Em contrapartida, associações semelhantes não foram identificadas para sarampo ou rubéola.

Importante destacar que, no período que antecedeu a pandemia, houve um surto de sarampo no estado de São Paulo, levando à imunização para sarampo, caxumba e rubéola, fator que amenizou os efeitos da pandemia.

Vacina oral contra a poliomielite (VOP)

Um estudo recente revelou o papel do sistema imunológico inato no combate ao SARS-CoV-2. Foi sugerido que vacinas atenuadas vivas poderiam não apenas resultar em imunidade específica no longo prazo contra sua doença-alvo, mas também fornecer temporariamente proteção contra muitas doenças infecciosas não relacionadas pela estimulação do sistema imunológico inato. Vários estudos controlados realizados nas décadas de 1960 e 1970 com mais de 60.000 pessoas revelaram que a administração da vacina oral contra a poliomielite (VOP) resultou em redução de quase quatro vezes na morbidade e mortalidade associada à gripe, sem efeitos adversos clinicamente importantes atribuíveis. A VOP, quando comparada com outras vacinas vivas, tem a vantagem de estar disponível oralmente e ter múltiplas cepas para exposições repetidas.

Um dos atributos conhecidos da VOP é que os receptores de vacinas disseminam o vírus vivo em suas fezes, expondo seus cuidadores e outros contatos domésticos próximos com o poliovírus atenuado. Teoricamente, aqueles com maior chance de exposição fecal (como mães de bebês jovens, particularmente em locais

onde as mães estão quase exclusivamente cuidando da criança) também têm maior exposição ao vírus vacinal.

No Irã, onde a VOP é administrada ao nascimento e aos 2, 4, 6 e 18 meses, com uma dose de reforço aos 6 anos de idade, foi realizado um estudo para testar se as mães com potencial exposição indireta ao poliovírus vacinal eram menos propensas a desenvolver Covid-19 sintomática do que mulheres sem essa exposição. Neste estudo de coorte com 4.190 mulheres, nenhuma delas indiretamente exposta à VOP desenvolveu Covid-19 durante os 9 meses do estudo, enquanto 0,74% das mulheres com idade comparável, mas que não haviam tido exposição à VOP, desenvolveram a Covid-19. Estes achados sugerem que a exposição indireta ao poliovírus atenuado pode estar associada à diminuição da infecção sintomática por pelo menos seis meses.

Conclusões

O potencial para adicionar benefícios aos atuais programas de vacinação, reduzindo a mortalidade além das doenças específicas, é claramente um objetivo importante. Nesse contexto, vale a pena notar que a importância dos “efeitos indiretos” das vacinas – em que a alta cobertura vacinal reduz a transmissão com incidência reduzida de doenças-alvo em indivíduos não imunizados e imunizados – é universalmente reconhecida.

As atuais perspectivas imunobiológicas e o amplo uso de adjuvantes de vacinas para estimular o sistema imune inato e aumentar a imunogenicidade da vacina são evidências de que pode haver efeitos não específicos relacionados à imunização, embora nossa compreensão da importância, magnitude e duração do impacto permaneça inadequada. Em particular, as intervenções destinadas

a aumentar a resistência não específica a infecções que ameaçam a vida durante os primeiros meses vulneráveis da vida, particularmente em ambientes de alta mortalidade, merecem uma investigação mais aprofundada. A melhor compreensão desses efeitos também é fundamental para o desenvolvimento futuro de vacinas melhoradas, seguras e menos reatogênicas, e assim continua sendo uma área importante para a pesquisa. É importante notar que os mecanismos subjacentes aos efeitos específicos de muitas vacinas permanecem pouco compreendidos, incluindo, por exemplo, o efeito protetor da vacina BCG contra a tuberculose.

Assumindo que a mortalidade global na primeira infância continua a cair como resultado de desenvolvimento econômico, vacinação, melhor nutrição e provisão de água limpa, o impacto potencial dos efeitos não específicos relacionados à imunização poderia diminuir.

No entanto, algumas regiões, sem dúvida, continuarão a sofrer considerável mortalidade infecciosa nas próximas décadas, e todos os esforços para maximizar os benefícios da vacinação, incluindo a investigação do potencial efeito não específico das vacinas, devem continuar.

Referências

- Andrew J Pollard AJ, Finn A, et al. Non-specific effects of vaccines: plausible and potentially important, but implications uncertain. *Arch Dis Child*. 2017;102:1077-81.
- Chumakov K, Avidan MS, Benn CS, et al. Old vaccines for new infections: Exploiting innate immunity to control COVID-19 and prevent future pandemics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(21):e2101718118.
- Chumakov K, Benn CS, Aaby P, et al. Can existing live vaccines prevent COVID-19? *Science*. 2020;368(6496):1187-8.

- Fedrizzi EN, Girondi JBR, Sakae TM, et al. Efficacy of the measles-mumps-rubella (mmr) vaccine in the reducing the severity of covid-19: an interim analysis of a randomised controlled clinical trial. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.14.21263598>
- Freyne B, Marchant A, Curtis N. BCG-associated heterologous immunity, a historical perspective: experimental models and immunological mechanisms. *Trans R Soc Trop Med.* 2015;109:46-51.
- Gold JE, Baumgartl WH, Okyay RA, et al. Analysis of measles-mumps-rubella (MMR) titers of recovered COVID-19 patients. *mBio.* 2020;11:e02628-20.
- Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA, et AL. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ.* 2016;355:i5170.
- Johns Hopkins University. Coronavirus resource center. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 19 set. 2021.
- Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv.* 2020:2937.
- Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, et al. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science.* 2015;348(6235):694-9.
- Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, et al. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell.* 2020;181(5):969-77.
- Upfill-Brown A, Taniuchi M, Platts-Mills JA, et al. Nonspecific Effects of Oral Polio Vaccine on Diarrheal Burden and Etiology Among Bangladeshi Infants. *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):414-9.
- Shann F. The nonspecific effects of vaccines and the expanded program on immunization. *J Infect Dis* 2011;204(2):182-4.
- Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child.* 2021;106:429-39.