

NOTA TÉCNICA – 01/04/2022

Vacinas Influenza no Brasil em 2022

Melissa Palmieri e Solange Dourado

Introdução

A Influenza, conhecida como gripe, é causa de surtos e pandemias desde os primórdios da humanidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, todos os anos, de 5% a 10% da população mundial seja infectada pelo vírus. Também anualmente, de acordo com a entidade, são notificados no cerca de 1 bilhão de casos da doença, dos quais 3 a 5 milhões são graves e entre 290.000 e 650.000 evoluem para o óbito.

A gripe é causada por diferentes tipos de vírus Influenza, sendo o A e o B os mais relevantes para humanos. A Influenza A é classificada em diversos subtipos, com ênfase para o A (H1N1) e A (H3N2), responsáveis pela maioria dos casos. Já o Influenza B possui duas linhagens: Victoria e Yamagata.

A transmissão ocorre a partir do contato com as secreções eliminadas pelas vias respiratórias de uma pessoa contaminada ao falar, espirrar ou tossir, mas também pode acontecer de forma indireta. Nessas situações, o indivíduo contrai o vírus ao encostar as mãos em uma superfície contaminada e levá-las à boca, nariz ou olhos.

Pessoas de todas as idades são suscetíveis ao vírus Influenza, porém alguns grupos são mais propensos a desenvolver formas graves da enfermidade. Nesse sentido, destacam-se as gestantes, puérperas, adultos com mais de 60



anos, crianças com menos de cinco anos e indivíduos que apresentam doenças crônicas, especialmente cardiorrespiratórias, obesidade ($IMC \geq 40$), diabetes e imunossupressão.

Diferente dos resfriados, causados por outros vírus, a gripe caracteriza-se clinicamente como uma doença de início súbito, com sintomas como febre, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza, calafrios, tremores, cefaleia e anorexia. A infecção geralmente dura uma semana e os sintomas podem persistir por alguns dias.

Em algumas circunstâncias, principalmente nos grupos de maior risco, a doença pode evoluir para complicações respiratórias — a exemplo da pneumonia viral ou bacteriana —, levar à descompensação da doença de base, no caso de pessoas com condições crônicas, e até mesmo ao óbito. Além da saúde individual e coletiva, estudos realizados nos Estados Unidos demonstram que a gripe causa prejuízos econômicos na casa dos bilhões de dólares anuais, não apenas pelos custos com hospitalização, mas pela perda de vidas e a queda de produtividade devido à falta ao trabalho.

Desde o início da pandemia da covid-19, em 2020, somou-se aos desafios de controle da Influenza o controle da circulação do SARS-CoV-2, que impôs risco à vida dos grupos mais vulneráveis e uma pressão importante a todos os serviços de saúde global. Nesse contexto, devido à semelhança das manifestações clínicas, a vacinação contra Influenza, além dos benefícios inerentes à prevenção da própria doença, também deve ser considerada como ferramenta para a redução de falsas suspeitas de covid-19.



Por fim, uma ameaça global por um novo vírus Influenza não pode ser descartada. Os sistemas de vigilância precisam estar sensíveis à detecção precoce de qualquer risco e deflagrar medidas de controle rápidas e eficientes para que o impacto de um novo agente viral não seja tão devastador quanto o vivenciado nestes últimos anos com a covid-19.

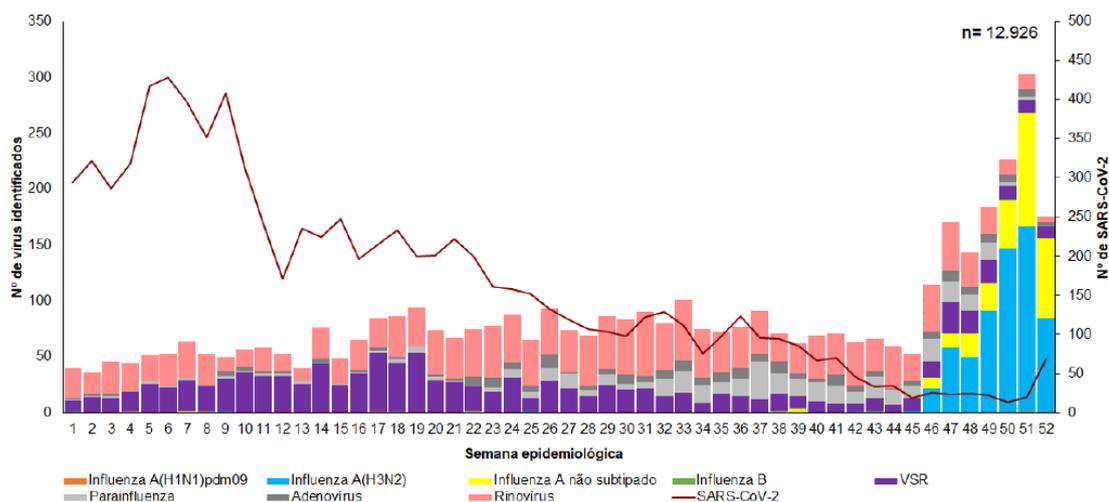
Epidemiologia da Influenza no Brasil

A vigilância no Brasil de Síndrome Gripal (SG) é feita por meio das Unidades Sentinela, distribuídas em todas as regiões geográficas do país. Cada unidade coleta pelo menos cinco amostras semanais de quadros de SG e encaminha para os laboratórios de referência em pesquisa de vírus respiratórios. Já a vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é de base hospitalar.

Síndrome Gripal

Em 2021, ainda em plena pandemia de covid-19, houve uma redução na circulação dos vírus responsáveis pela gripe. Atipicamente, com uso das medidas protetivas individuais como máscaras e afastamento social, os casos de Influenza não ocorreram no período previsto de sazonalidade. A partir da semana epidemiológica (SE) 46, entretanto, houve aumento nas notificações, em especial por Influenza A (H3N2).

Figura 1. Distribuição dos vírus Influenza e outros vírus respiratórios, na rede de vigilância sentinela, por semana epidemiológica de início de sintomas. Brasil, 2021.



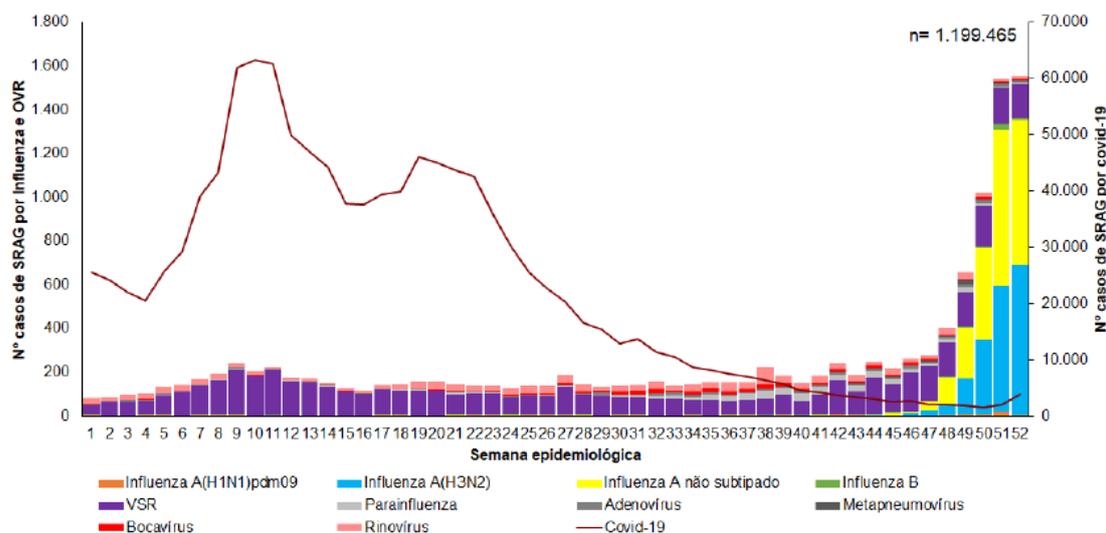
Fonte: SIVEP-Gripe. Dados atualizados em 18/01/2022. Sujeitos a alterações

Síndrome Respiratória Aguda Grave

Da mesma forma, houve diminuição dos casos notificados de SRAG vinculados à Influenza, evidenciando uma alteração na sazonalidade, diferente de anos anteriores (Figura 2). Os casos de SRAG por Influenza em 2021 tiveram concentração nas últimas semanas epidemiológicas do ano.

Dos 1.349.107 casos de SRAG reportados até a SE 52, 88% (1.186.591) foram causados pelos SARS-CoV-2; 0,3% (4.326) por Influenza; e 0,6% (8.548) por outros vírus. Permaneciam sob investigação quando o boletim foi publicado 3,4% (46.029) das amostras.

Figura 2: Distribuição dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave por Influenza, segundo vírus respiratório, por semana epidemiológica do início dos sintomas. Brasil, 2021.



Fonte: SIVEP-Gripe. Dados atualizados em 18/01/2022. Sujeitos a alterações.

Entre os casos por Influenza, 53,2% (2.302) foram por Influenza A não subtipado; 43,3% (1.871) por Influenza A (H3N2); 2% (88) por Influenza B e 1,5% (65) por Influenza A (H1N1) pdm09. Entre as SRAG por outros vírus (0,6% do total), os agentes mais comuns foram o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), com 69,5% (5.937), e o rinovírus, com 15,9% (1.359).

Houve 389.851 óbitos por SRAG, dos quais 0,1% (573) foram por Influenza e 96,5% (376.297) por covid-19.

Dúvidas sobre vacinação Influenza

Como são as vacinas Influenza?

As vacinas Influenza em uso no Brasil são todas inativadas (de vírus mortos), portanto sem capacidade de causar doença. Até 2014, estava disponível no

país apenas a vacina trivalente, com uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B (linhagem Yamagata ou Victoria).

As vacinas quadrivalentes, licenciadas desde 2015, incluem uma segunda cepa B, contendo as duas linhagens: Victoria e Yamagata. Da mesma forma que a trivalente, são inativadas e não possuem adjuvantes.

Qual é a formulação das vacinas Influenza no Brasil em 2022?

Trivalente

- Um vírus similar ao vírus Influenza A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09;
- Um vírus similar ao vírus Influenza A/Darwin/9/2021 (H3N2);
- Um vírus similar ao vírus Influenza B/Áustria/02/1359417/2021 (linhagem B/Victoria).

Quadrivalente

- Todos os vírus presentes na trivalente;
- Um vírus similar ao Influenza B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata).

Qual é a diferença em relação às vacinas de 2021?

Foram alteradas uma cepa de Influenza A e uma das cepas de Influenza B (na tabela, destacadas em vermelho).

Hemisfério Sul: cepas recomendadas para a vacina <u>trivalente</u>	
2021	2022
A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09
A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)	A/ Darwin/9/2021 (H3N2)
B/Washington/02/2019 (linhagem B/Victoria)	B/Áustria/02/1359417/2021(linhagem B/Victoria)

Hemisfério Sul: cepas B adicional da vacina quadrivalente

B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata)

B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata)

Qual a importância de a vacina quadrivalente conter as duas linhagens do vírus B?

Dois aspectos tornam essa proteção adicional especialmente importante:

- A cocirculação das duas linhagens de Influenza B em uma mesma estação, observada em todo o mundo, inclusive no Brasil, desde 2000.
- O histórico de a linhagem de Influenza B contida na vacina trivalente não ter sido a predominante em 50% das temporadas de gripe.

Quais as diferenças entre as vacinas quadrivalentes licenciadas no Brasil?

Diferente de anos anteriores, os laboratórios que trouxeram as vacinas quadrivalentes a partir de 2021 registraram suas vacinas para todas as pessoas acima de 6 meses de idade no volume de aplicação unitário de 0,5mL por dose. Não há diferenças significativas entre as vacinas quanto à resposta imune, eficácia ou reatogenicidade.

Este ano teremos vacinas trivalente e quadrivalente disponíveis?

Sim, devemos conviver com ambas por algum tempo. Contudo, a tendência é a de que nos próximos anos apenas vacinas quadrivalentes sejam produzidas. Como ocorreu no passado, de acordo com a epidemiologia, as vacinas monovalentes foram substituídas por bivalentes, e as bivalentes foram substituídas pelas trivalentes.



Qual vacina será utilizada na campanha do Ministério da Saúde?

Em 2022, a vacina que será utilizada na campanha de vacinação contra a gripe do Ministério da Saúde será a trivalente, produzida pelo Instituto Butantan. A vacina contém uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B linhagem Victoria. A vacina quadrivalente estará disponível apenas nos serviços privados de vacinação.

Há algum grupo prioritário para receber a vacina quadrivalente?

Os grupos prioritários são os mesmos da vacina trivalente, que será oferecida na rede pública para aqueles com mais risco de complicação e óbitos por Influenza. Caso tenham condição de recorrer aos serviços privados de vacinação, as pessoas contempladas pela campanha podem obter proteção adicional ao optar pela quadrivalente. No entanto, se não for possível, a vacinação deve ser feita com a trivalente.

A vacina quadrivalente é mais reatogênica que a trivalente?

Os estudos de licenciamento das vacinas quadrivalentes no Brasil não demonstraram maior incidência de eventos adversos, tanto locais quanto sistêmicos, quando comparados com a vacina trivalente. O perfil de segurança é o mesmo.

As vacinas Influenza podem ser utilizadas na gestação?

Sim, gestantes constituem grupo prioritário para a vacinação pelo maior risco de desenvolverem complicações, pela transferência de anticorpos ao bebê e devido à importância de prevenir a transmissão da gripe da mãe para o bebê nos primeiros meses de vida.

A vacina quadrivalente tem a mesma formulação da trivalente, exceto pelo acréscimo de uma segunda linhagem da cepa B, e perfil de segurança semelhante. Portanto, considera-se que os dados de segurança com a vacina trivalente são suficientes para a indicação das duas vacinas (tri e quadrivalente) para gestantes.

Indivíduos alérgicos ao ovo de galinha podem receber a vacina?

Sim. Reações alérgicas a ovo, mesmo quando graves, como a anafilaxia, não são mais consideradas contraindicação nem precaução para o uso da vacina Influenza. Em geral, essas pessoas não apresentaram eventos alérgicos ao serem vacinadas. Não é indicado realizar teste alimentar prévio com ovo no lactente ou em qualquer outra idade para decidir sobre uso da vacina.

Observação: diferente da SBIm, o PNI, em seu Informe Técnico da 24ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza, mantém a precaução em casos de anafilaxia após ingestão de ovo. O documento recomenda que a vacina seja administrada em ambiente adequado para tratamento de reação alérgica grave e, preferencialmente, sob supervisão médica.

Quais os eventos adversos esperados?

Os eventos adversos mais frequentes ocorrem no local da aplicação: dor, vermelhidão e endurecimento em 15% a 20% dos vacinados. Essas reações costumam ser leves e desaparecem em até 48 horas.

Manifestações sistêmicas são mais raras, benignas e autolimitadas. Febre, mal-estar e dor muscular acometem menos de 10% dos vacinados, de 6 a 12 horas após a vacinação, e persistem por um a dois dias, sendo mais comuns

na primeira vez em que a vacina é administrada. Reações anafiláticas são extremamente raras.

Em caso de sintomas não esperados (febre muito alta, reação exagerada, irritabilidade extrema, sinais de dor abdominal, recusa alimentar, sangue nas fezes, entre outros), é recomendado procurar imediatamente atendimento médico ou serviço de emergência para que sejam descartadas outras causas, pois, em princípio, não são relacionados à vacina Influenza.

Crianças que receberam duas doses da vacina trivalente em anos anteriores deverão receber duas doses da quadrivalente este ano?

A recomendação de duas doses é somente para a primeira vez que a criança entre 6 meses de vida e menos de 9 anos de idade (isto é: 8 anos, 11 meses e 29 dias) for imunizada contra Influenza. A partir do ano seguinte, passa a receber dose única anual. A regra vale tanto para a vacina trivalente quanto para a quadrivalente.

Para crianças que receberam somente uma dose na primovacinação, quantas doses deverão ser aplicadas neste ano?

No caso de crianças que receberam somente uma dose na primovacinação, a SBIm recomenda administrar duas doses na temporada posterior, com intervalo de 30 dias. Nessa mesma situação, o PNI indica apenas uma dose.

Crianças que vão receber pela primeira vez a vacina Influenza podem fazer a primeira dose com a trivalente e a segunda com a quadrivalente?

Não há estudos de intercambialidade com as diferentes vacinas Influenza

trivalente e quadrivalente, mas não há plausibilidade biológica para supor que este esquema possa causar alguma intercorrência.

Indivíduos que receberam a trivalente podem receber, numa mesma temporada, uma dose da quadrivalente para ampliar a proteção?

Essa não é uma recomendação, mas não há problemas em receber uma dose extra de quadrivalente na mesma temporada.

Crianças menores de 9 anos podem receber na primovacinação vacinas quadrivalentes de produtores distintos?

Sempre que possível, o esquema deve ser feito com a vacina do mesmo fabricante. No entanto, em caso de falta ou ausência de informações sobre a vacina aplicada na primeira dose, qualquer vacina Influenza (tri ou quadrivalente) pode ser utilizada.

Qual o intervalo mínimo entre as duas doses do esquema de primovacinação?

O intervalo recomendado é de quatro semanas entre as doses, mas um intervalo mínimo de três semanas é aceito.

As vacinas Influenza podem ser aplicadas simultaneamente ou em qualquer intervalo com outras vacinas?

Podem, com exceção da vacina covid-19 em crianças até 11 anos de idade, para a qual é recomendado um intervalo de 15 dias.



As vacinas Influenza quadrivalente e trivalente podem ser utilizadas em imunodeprimidos?

Não há restrições para uso de vacinas Influenza em indivíduos imunodeprimidos, uma vez que tanto a vacina trivalente quanto a quadrivalente em uso no Brasil são inativadas.

As vacinas Influenza devem ser aplicadas por via intramuscular?

Sim. Em casos excepcionais, como pacientes com discrasias sanguíneas, também podem ser administradas pela via subcutânea.

A SBIM recomenda qual das duas vacinas?

A SBIM recomenda o uso preferencial, sempre que possível, da vacina quadrivalente, pelo maior espectro de proteção. Na indisponibilidade do produto, a trivalente deve ser utilizada de maneira rotineira, especialmente nos grupos de maior risco para o desenvolvimento de formas graves.

Tomei a vacina da gripe: posso doar sangue?

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os candidatos elegíveis à doação que tiverem sido vacinados contra Influenza devem ser considerados como inaptos temporariamente pelo período de 48 horas após a vacinação.

Além da primovacinação de crianças menores de 9 anos, há alguma situação que justifique considerar uma segunda dose da vacina gripe no mesmo ano?

Sabe-se que, com o passar dos meses, há um decréscimo da efetividade vacinal, em especial entre idosos e indivíduos imunodeprimidos. Uma meta-

análise de 2018 estimou que a efetividade diminuiria em até 33% (para cepas de H3N2) na janela de 3 a 6 meses após a vacinação. Assim, em situações epidemiológicas de risco, uma segunda dose da vacina Influenza pode ser considerada no mesmo ano, a partir de 3 meses da primeira dose, principalmente para idosos, pessoas com comorbidades (em especial imunodeprimidos) e viajantes. O impacto clínico de duas doses anuais ainda não foi estabelecido.

Dúvidas sobre vacinação Influenza e Covid-19

A nova realidade da pandemia covid-19 impacta na recomendação da vacina Influenza para o hemisfério sul em 2022?

Após o aumento da cobertura vacinal com a vacina covid-19, houve uma flexibilização importante das medidas de restrição não farmacológicas em todo o país e a consequente retomada de interações sociais. Isso reforça ainda mais a necessidade de obtermos uma ótima adesão à campanha de vacinação contra a gripe. Em novembro de 2021, ocorreu um surto de Influenza no país, observado em especial em grandes capitais, ocasionado pelo vírus Influenza sazonal A Darwin (H3N2).

A vacina Influenza previne a covid-19?

As duas vacinas citadas previnem as doenças ocasionadas pelos vírus contra o qual foram desenvolvidas. Até o momento, não existe qualquer evidência científica que possa inferir que alguma vacina para outras doenças possa prevenir a covid-19.

Apesar de um estudo de coorte retrospectivo baseado em prontuários

eletrônicos ter encontrado uma redução significativa de pacientes com teste positivo para covid-19 entre os vacinados contra Influenza, quando comparados aos não vacinados, ainda há muitos fatores envolvidos no achado que deverão ser melhor investigados em outras análises.

As vacinas Influenza e covid-19 podem ser realizadas no mesmo dia?

As vacinas covid-19 poderão ser administradas de maneira simultânea ou com qualquer intervalo em relação às demais vacinas do Calendário Nacional de Vacinação na população a partir de 12 anos de idade. No entanto, é importante que seja priorizada a administração da vacina covid-19 para as crianças de 5 a 11 anos de idade contempladas nos grupos prioritários para a Influenza. Nestas situações, deve-se agendar a vacina Influenza, respeitando o intervalo mínimo de 15 dias entre as vacinas.

Quanto tempo após ter tido covid-19 poderá ser aplicada a vacina Influenza?

Não há evidências, até o momento, de qualquer preocupação de segurança na vacinação de indivíduos com história anterior de infecção ou com anticorpo detectável pelo SARS-CoV-2. É improvável que a vacinação de indivíduos infectados (em período de incubação) ou assintomáticos tenha um efeito prejudicial sobre a doença. Entretanto, para evitar a confusão com outros diagnósticos diferenciais, recomenda-se adiar a vacinação contra a Influenza em pessoas com quadro sugestivo de infecção por covid-19 em atividade. Como a piora clínica pode ocorrer até 10 dias após a infecção, a vacinação deve ser postergada idealmente até a recuperação total ou a partir de 10 dias após a primeira amostra de PCR positiva, em assintomáticos.



Referências e sites úteis

Família SBIm: <http://familia.sbim.org.br>

WHO Influenza: <http://www.who.int/Influenza/en/>

WHO vigilância e monitoramento :

http://www.who.int/Influenza/surveillance_monitoring/en/

CDC: <http://www.cdc.gov/flu/index.htm>

MS/SVS. Informe Técnico 24ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza. Março 2022.

A. Conlon et al. Impact of the Influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. American Journal of Infection Control 00 (2021) 1–7

Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Boletim do Infogripe. Disponível em <http://info.gripe.fiocruz.br/>

Young B, Sadarangani S, Jiang L, et al. Duration of Influenza vaccine effectiveness: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of test-negative design case-control studies. J Infect Dis. 2018;217(5):731-741. doi:10.1093/infdis/jix6323.

Ferdinands JM et al. Waning Vaccine Effectiveness Against Influenza-Associated Hospitalizations Among Adults, 2015-2016 to 2018-2019, United States Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network. Clin Infect Dis. 2021 Aug 16;73(4):726-729. doi: 10.1093/cid/ciab045. PMID: 33462610; PMCID: PMC8499703.