

imunizações

PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

volume 14 número 1 JUN/2021



Presente e futuro

Nesta edição:
ENTREVISTA | COVID | DIABETES
DENGUE | INFLUENZA

Sua participação na Revista Imunizações

- **Cartas dos Leitores**

Envie seu comentário sobre as matérias e artigos, ou sua opinião sobre os temas abordados, críticas, elogios, sugestões.

- **Fale com o Especialista**

Sua dúvida será respondida por um especialista da SBIm.

Para participar, envie sua mensagem pelo e-mail **revistaimunizacoes@sbim.org.br** e informe na linha assunto: “Cartas dos Leitores” ou “Fale com o Especialista”.

A Revista Imunizações acolhe opiniões sobre todos os temas, reservando-se o direito de rejeitar textos insultuosos ou que divirjam de sua linha editorial. A publicação está sujeita à limitação de espaço, o que poderá exigir que o texto enviado seja resumido.

As opiniões emitidas pelos autores dos artigos são de exclusiva responsabilidade dos mesmos e não necessariamente representam um posicionamento da SBIm.

SUMÁRIO

EDITORIAL	3
PALAVRA DO PRESIDENTE	5
ENTREVISTA – O Programa Nacional de Vacinação na pandemia	6
ARTIGO ORIGINAL – Uma revisão sobre as vacinas COVID-19	14
ARTIGO ORIGINAL – Pesquisa sobre o conhecimento em vacinação de indivíduos com diabetes	23
ARTIGO COMENTADO Immunogenicity and safety of simplified vaccination schedules for the CYD-TDV dengue vaccine in healthy individuals aged 9-50 years (CYD65): A randomised, controlled, phase 2, non-inferiority study	28
DO PONTO DE VISTA DO ESPECIALISTA Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE): O que são e como utilizá-los	34
CALENDÁRIOS DE VACINAÇÃO Vacinação contra a influenza em tempos de pandemia da COVID-19 Calendário de Vacinação SBIm Adulto	38 40
FALE COM O ESPECIALISTA	42
LEITURA RECOMENDADA Desafios na criação de imunidade de rebanho à infecção por SARS-CoV-2 por vacinação em massa	44
EXPERIÊNCIAS E PROJETOS – Sucesso da vacinação em Pernambuco	47
AGENDA	50

EXPEDIENTE

REVISTA IMUNIZAÇÕES SBIM
VOLUME 14 • NÚMERO 1 • JUN / 2021
PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

CONSELHO EDITORIAL DA REVISTA IMUNIZAÇÕES

EDITORES: Eduardo Jorge, Isabella Ballalai,
Renato Kfoury e Robério Dias Leite

MEMBROS:

Ana Catarina de Melo Araújo (PE)
Analiria Pimentel (PE)
Consuelo Oliveira (PA)
Eitan Berezin (SP)
Gabriel Oselka (SP)
Guido Levi (SP)
Jacy Andrade (BA)
José Geraldo Leite Ribeiro (MG)
Juarez Cunha (RS)
Lily Yin Weckx (SP)
Luiza Helena Falleiros (SP)
Marco Aurelio Palazzi Sáfadi (SP)
Marta Heloisa Lopes (SP)
Melissa Palmieri (SP)
Normeide Pedreira (BA)
Rosana Richtmann (SP)
Sonia Faria (SC)
Tânia Petraglia (RJ)

SEDE SBIM

Rua Luís Coelho, 308 – cj. 54
01309-902 – São Paulo/SP
Telefax: (11) 3255-5674
secretaria@sbim.org.br
WWW.SBIM.ORG.BR

MAGIC RM COMUNICAÇÃO ESTRATÉGICA

www.magic-rm.com
contato@magic-rm.com

EDITOR E DIRETOR-GERAL:

Ricardo Machado (MTB 18370)

DIRETORA DE ARTE E PRODUÇÃO GRÁFICA:

Silvia Fittipaldi

EDITOR ASSISTENTE: Flávio Nogueira

DIAGRAMAÇÃO: Magic RM

REVISORA: Sonia Cardoso

Cód. ISSN: 2594-4185

Edição exclusivamente digital

(disponível em sbim.org.br)

DIRETORIA (2021-2022)

PRESIDENTE:	Juarez Cunha (RS)	2ª SECRETÁRIA:	Flávia Bravo (RJ)
VICE-PRESIDENTE:	Isabella Ballalai (RJ)	1ª TESOUREIRA:	Mônica Levi (SP)
1º SECRETÁRIO:	Renato Kfourri (SP)	2ª TESOUREIRA:	Mayra Moura (SP)

COMISSÃO DE CAPACITAÇÃO E EDUCAÇÃO CONTINUADA

PRESIDENTE:	Isabella Ballalai (RJ)
MEMBROS:	Juarez Cunha (RS), Maisa Kairala (SP), Mayra Moura (SP), Ricardo Becker Feijó (RS)

COMISSÃO DE CULTURA E MEMÓRIA

PRESIDENTE:	Guido Levi (SP)
MEMBROS:	Gabriel Oselka (SP), Isabella Ballalai (RJ), Renato Kfourri (SP), Ricardo Machado (RJ)

COMISSÃO DE ÉTICA

PRESIDENTE:	Gabriel Oselka (SP)
MEMBROS:	Evelin Plácido (SP), Guido Levi (SP), João Cláudio Jacó (CE), José Geraldo Leite Ribeiro (MG)

COMISSÃO TÉCNICA PARA REVISÃO DOS CALENDÁRIOS VACINAIS

PRESIDENTE:	Mônica Levi (SP)
MEMBROS:	Ana Paula Neves Burian (ES), Analiria Pimentel (PE), Consuelo Oliveira (PA), Eitan Berezin (SP), Flávia Bravo (RJ), Gabriel Oselka (SP), Guido Levi (SP), Isabella Ballalai (RJ), Jacy Andrade (BA), José Geraldo Leite Ribeiro (MG), Juarez Cunha (RS), Lessandra Michelin (RS), Lily Weckx (SP), Luiza Helena Falleiros (SP), Marco Aurélio Sáfyadi (SP), Maria Angela Rocha (PE), Marta Heloisa Lopes (SP), Mayra Moura (SP), Regina Succi (SP), Renato Kfourri (SP), Ricardo Becker Feijó (RS), Rosana Richtmann (SP), Solange Dourado (AM), Tânia Petraglia (RJ)

COMISSÃO DE GUIAS E CONSENSOS

PRESIDENTE:	Isabella Ballalai (RJ)
MEMBROS:	Juarez Cunha (RS), Lessandra Michelin (RS), Mônica Levi (SP)

COMISSÃO DE CURSOS E EVENTOS

PRESIDENTE:	Renato Kfourri (SP)
MEMBROS:	Fátima Soares (SP), Maria Aparecida da Costa Neves (SP), Mayra Moura (SP), Sílvia Bardella (SP)

COMISSÃO FISCAL

PRESIDENTE:	Maria Aparecida da Costa Neves (SP)
MEMBROS:	Guilhermina Giusti (SP) e Luiza Helena Falleiros (SP)

COMISSÃO DE INFORMAÇÃO E ORIENTAÇÃO

PRESIDENTE:	Flávia Bravo (RJ)
MEMBROS:	Evelin Plácido (SP), João Cláudio Jacó Pinto (CE), Juarez Cunha (RS), Lessandra Michelin (RS), Mayra Moura (SP), Solange Dourado (AM), Tânia Petraglia (RJ)

COMISSÃO DE IMUNIZAÇÕES DO VIAJANTE

PRESIDENTE:	Mônica Levi (SP)
MEMBROS:	Ana Rosa dos Santos (DF), Evelin Plácido (SP), Flávia Bravo (RJ), Isabella Ballalai (RJ), Lessandra Michelin (RS), Tânia Chaves (PA)

REVISTA

imunizações

EDITORIAL

Nesta edição trazemos entrevista com Francieli Fontana. A coordenadora do Programa Nacional de Imunizações (PNI) falou sobre o desafio de planejar a vacinação contra a COVID-19 em meio a um cenário de pandemia, ainda envolvido com pesquisas e testes para se obter uma vacina. A queda nas taxas de cobertura vacinal desde 2016 é outro tema. Francieli assinala as ações necessárias para reverter essa tendência de baixa e fala sobre as expectativas do PNI para o segundo semestre.

As vacinas COVID-19 seguem na pauta da seção “Artigo original”. Eduardo Jorge, Yngra de Almeida e Renato Kfoury detalham estudos, plataformas e tipos de vacinas. Outros temas são: as variantes do vírus, resposta imune, ética e os desafios da comunicação. Ainda nesta seção, Isabella Ballalai, Vanessa Pirolo, Gabriela Cavicchioli, Rebecca Ortiz La Banca e Hermelinda Pedrosa apresentam a percepção de pessoas com *diabetes mellitus* (DM) e de seus cuidadores sobre os calendários vacinais e também a vacinação contra a COVID-19. Outra informação obtida com o estudo da ADJ Diabetes Brasil foram as barreiras relacionadas com a não adesão à imunização.

Já Robério Leite, em “Leitura recomendada”, mostra estudos e variáveis para se alcançar a imunidade coletiva através da vacinação contra o coronavírus.

Em “Artigo comentado”, Maria Angela Wanderley Rocha faz a resenha do estudo que compara a imunogenicidade da vacina dengue CYD-TDV (Dengvaxia) e indica que um esquema de duas doses pode ser alternativa para o padrão licenciado atualmente.

“Do ponto de vista do especialista” traz a análise de Sonia Maria de Faria sobre os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), “ainda subutilizados”. A autora detalha o funcionamento do órgão, os imunobiológicos disponíveis e enfatiza que o maior desafio continua sendo torná-los conhecidos e de fácil acesso aos pacientes e médicos.

Em “Calendário de vacinação” o destaque é a Nota Técnica sobre vacinação contra influenza em tempos de pandemia. A seção traz ainda o Calendário de Vacinação SBIIm Adultos. Já em “Experiências e projetos”, Ana Catarina de Melo Araújo e Letícia Hayanne de Oliveira Galvão compartilham o sucesso da vacinação em Pernambuco. Em 2020, a meta de cobertura vacinal de idosos contra influenza foi atingida em tempo recorde.

Leia também as respostas para as dúvidas que recebemos diariamente. Elas estão na seção “Fale com o especialista”.

Aproveite a leitura!

Os editores

DIRETORIAS DAS REGIONAIS

CEARÁ

PRESIDENTE: Jocileide Sales Campos
VICE-PRESIDENTE: João Claudío Jacó Pinto
1º SECRETÁRIO: Luis Carlos Rey
2º SECRETÁRIO: Robério Dias Leite
1º TESOUREIRO: Antonio Maia Pinto
2ª TESOUREIRA: Valdelice Pinheiro de Queiroz

DISTRITO FEDERAL

PRESIDENTE: Cláudia França Cavalcante Valente
VICE-PRESIDENTE: Ana Rosa dos Santos
1ª SECRETÁRIA: Fernanda Ledes Brito
2ª SECRETÁRIA: Kátya Milca Valéria
1ª TESOUREIRA: Flávia de Assis Silva
2ª TESOUREIRA: Mônica Álvares da Silva

ESPÍRITO SANTO

PRESIDENTE: Euzanete Maria Coser
VICE-PRESIDENTE: Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
SECRETÁRIA: Martina Zanotti Carneiro Valentim
TESOUREIRA: Ana Paula Neves Burian

MINAS GERAIS

PRESIDENTE: Marilene Lucinda Silva
VICE-PRESIDENTE: José Geraldo Leite Ribeiro
1ª SECRETÁRIA: Jandira Aparecida Campos Lemos
2º SECRETÁRIO: Argus Leão Araújo
1º TESOUREIRO: Adalton Elérito Satil Neto
2º TESOUREIRO: Mário Lúcio Oliveira Novais

PARANÁ

PRESIDENTE: Andressa Hoinski
VICE-PRESIDENTE: Heloisa Ilhe Garcia Gianberardino
SECRETÁRIA: Cristina de Oliveira Rodrigues
TESOUREIRA: Eliane Mara Cesário Maluf

SÃO PAULO

PRESIDENTE: Sílvia Bardella Marano
VICE-PRESIDENTE: Eitan Berezin
1ª SECRETÁRIA: Luiza Helena Falleiros Arlant
2ª SECRETÁRIA: Sílvia Viesti
1ª TESOUREIRA: Evelin Plácido
2ª TESOUREIRA: Mildred Traldi

REPRESENTANTES REGIONAIS

AMAZONAS – Solange Dourado
BAHIA – Rafaela Borges Rolim Barbosa
GOIÁS – Cristiana Maria Toscano
MARANHÃO – Raphael Coelho Figueredo
MATO GROSSO DO SUL – Alberto Jorge Felix Costa
PARÁ – Tania do Socorro Souza Chaves
PARAÍBA – Clebson Veríssimo da Costa Pereira
PERNAMBUCO – Eduardo Jorge da Fonseca Lima
RIO GRANDE DO SUL – Ricardo Becker Feijó
SANTA CATARINA – Sônia Maria de Faria

REVISTA

imunizações

PALAVRA DO PRESIDENTE

Informação, cooperação e vacinação

O ano pandêmico de 2021, em seus primeiros seis meses, confirma o papel da informação de qualidade e da ação cooperativa como aliados da vacinação no enfrentamento à COVID-19. Obter a tão desejada imunidade coletiva se mostra um desafio para além do quantitativo suficiente de vacinas. Prova disso é o contingente de mais de um milhão de pessoas que no início de junho estava com a segunda dose em atraso – mesmo ante o risco iminente de infecção pelo SARS-CoV-2.

A SBIm sabia o tamanho do desafio frente à disponibilização de vacinas em tempo recorde. Pela primeira vez na história, a população leiga mundial está acompanhando, passo a passo, todas as fases de desenvolvimento de vacinas. Processos previstos nos protocolos de pesquisa clínica despontaram como grandes novidades, com destaques para interrupções dos testes com o objetivo de investigar óbitos entre voluntários e para situações relacionadas com a farmacovigilância (fase 4 da pesquisa).

Se a vacina é o antídoto contra o vírus, a informação de qualidade, #DeVerdade, como costumamos dizer nas redes sociais da SBIm, é o antídoto contra o medo e as *fake news* que tanto colaboram para o estado de hesitação em se vacinar. Ciente disso, a SBIm somou a seus esforços a criação de uma área exclusiva sobre COVID-19 no site institucional e no Família SBIm – acesse, atualize-se e compartilhe as informações.

Outras iniciativas incluem campanhas em parceria com a Vaccine Safety Net (VSN), rede da Organização Mundial da Saúde (OMS) da qual a SBIm é integrante, Facebook e Instagram, com a criação de um guia sobre vacinas e uso de máscaras (disponível em www.instagram.com/sbim_nacional/guides/), e a campanha VacinAção pela Vida, que inclui uma série de vídeos educativos sobre a importância da vacinação, do uso correto de máscaras, da manutenção do distanciamento social e da higienização das mãos (acompanhe em @sbim_nacional e /sbimoficial).

Esta edição de *Imunizações* também está repleta de informação sobre vacinas COVID-19, tema que, obviamente, estará contemplado de forma ampla na programação da XXIII Jornada Nacional de Imunizações, que ocorre de modo on-line de 9 a 11 de setembro (acesse <https://jornadasbim.com.br> e garanta sua inscrição). Todo esse esforço, no entanto, fica reduzido sem sua cooperação ao acompanhar, ajudar a divulgar, compartilhar, informar, explicar, educar de forma empática e incansável.

Apenas com o envolvimento de todos na disseminação de informações corretas, com o esforço conjunto e com a vacinação conseguiremos abreviar o tempo de retorno a alguns hábitos como o dos encontros presenciais de que tanto sentimos falta. A SBIm conta com cada um de vocês.

Um abraço!

Juarez Cunha
Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)

O Programa Nacional de Vacinação na pandemia



Francieli Fontana

Coordenadora do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde.

O caminho da tão esperada vacina até a população ainda é um desafio global. Para entender a construção do Plano Nacional de Vacinação contra a COVID-19, *IMUNIZAÇÕES* conversou com Francieli Fontana, coordenadora do Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde.

Francieli aborda este grande desafio pessoal e profissional de buscar os especialistas e parcerias para iniciar a montagem dos processos de uma campanha quando não havia a perspectiva de ter uma vacina aprovada.

Além das peculiaridades da campanha, o PNI ainda trabalha com a já registrada queda na cobertura vacinal. Francieli assinala as ações necessárias para reverter essa tendência de baixa, ações estas que passam por ajustes na rotina de atendimento e um reforço na comunicação e no combate às *fake news*, por exemplo.

Revista Imunizações – Como está sendo o desafio de estar à frente do Programa Nacional de Imunizações (PNI) no momento da campanha de vacinação contra a COVID-19?

Francieli Fontana – Esse sem dúvida é o meu maior desafio à frente do PNI. Todo esse cenário decorrente da pandemia nunca foi vivenciado antes em qualquer parte do mundo. Tudo precisou ser organizado mesmo antes de se ter uma vacina disponível, o que fez com que, para a construção do Plano Nacional de Vacinação contra a COVID-19, o PNI buscasse a participação de diferentes especialistas com expertise no tema, das sociedades científicas (como a SBIIm), dos Conselhos Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) e da Organização Pan-americana de Saúde (Opas), sempre seguindo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS).

O trabalho, que levou em conta o risco de adoecimento e óbito, como também a manutenção da força de trabalho do setor saúde e do funcionamento dos serviços essenciais, resultou em um plano bastante amplo, audacioso e inclusivo. Contempla, a princípio, 78,4 milhões de brasileiros, mas com perspectiva de abranger toda a população que tenha indicação para os imunizantes. Destaco que apesar de já se ter vacinas licenciadas, ainda há grande escassez mundial desses insumos, e também no Brasil, dificultando a logística da campanha e necessitando a correção da distribuição no dia a dia. Esse trabalho conta com o apoio dos técnicos das secretarias estaduais e municipais de saúde, dos profissionais que estão na ponta do sistema, levando a vacina para todos os cantos deste país continental e diverso.

Um trabalho em equipe que faz esse belo PNI ser reconhecido internacionalmente e que, com certeza, repetirá suas grandes conquistas também agora com a vacinação contra a COVID-19.

É a primeira vez que entramos numa campanha sem doses de vacinas suficientes. Como organizar toda a logística?

Para iniciar a campanha foi preciso definir grupos prioritários e com um quantitativo insuficiente de vacinas. O objetivo principal é reduzir complicações e óbitos em populações de idosos, pessoas com comorbidades, pessoas com deficiência e populações vulneráveis, a exemplo de indígenas, ribeirinhos, quilombolas, pessoas em situação de rua e população privada de liberdade, além da inclusão dos trabalhadores de saúde para garantir a manutenção do funcionamento do setor, dentre outros grupos, importantes para a retomada e manutenção das atividades essenciais. A logística envolve o envio semanal de uma pauta de distribuição e de informes técnicos que indicam o público prioritário a ser vacinado.

É um trabalho e um esforço enorme e conjunto com as unidades da federação. Os estados repassam os insumos para os municípios, que por sua vez distribuem para as salas de vacinação. As muitas dificuldades, por vezes operacionais, vêm sendo enfrentadas com grande força, junto com os profissionais das secretarias estaduais e municipais de saúde.

Campanha com diferentes vacinas aumenta a complexidade. Qual a estratégia de uso de cada uma delas?

Hoje trabalhamos com três vacinas COVID-19 de diferentes produtores, e outras vacinas ainda podem ser adicionadas à campanha. O PNI já trabalhou com imunizantes diferentes, mas a campanha da COVID-19 traz uma complexidade extra em relação ao processo. Não temos estudos de coadministração nem de intercambialidade de vacinas. O cuidado na hora de aplicar essas vacinas é muito grande, sendo necessário orientar as pessoas de maneira clara, principalmente os profissionais da saúde, para que estejam seguros e tenham todas as informações técnicas relacionadas ao produto. A capacitação dos profissionais está disponível tanto por meio de uma parceria do Ministério da Saúde com o Conasems, quanto por outra realizada pela Fiocruz, além das orientações do PNI com as versões do plano e dos informes técnicos. Já os coordenadores estaduais são capacitados diretamente pela equipe do PNI.

Esta campanha também trouxe a peculiaridade de se fazer o registro nominal do vacinado, o que permite sua rastreabilidade, o acompanhamento da aplicação da segunda dose com o mesmo produto aplicado na primeira, além de um seguimento mais específico de possíveis eventos adversos pós-vacinação. Com as informações coletadas, o PNI pode ajustar e tomar condutas adequadas e necessárias para orientar os profissionais de saúde. Antes, o sistema histórico do PNI utilizava dados agregados nas campanhas.

A estratégia de distribuição de vacinas COVID está sendo feita de acordo com dados epidemiológicos, de forma equitativa ou igualitária?

A estratégia inicial foi a de distribuição igualitária e proporcional aos grupos prioritários. Em determinado momento, alguns estados com mais criticidade receberam um quantitativo a mais de doses. A partir do momento em que o cenário epidemiológico ficou muito similar em todas as unidades federadas, optou-se novamente pela distribuição igualitária e proporcional em relação aos grupos prioritários.

Muito se fala em avaliação do impacto da introdução das vacinas. Como serão feitos os estudos?

Foi elencada uma série de perguntas e propostas de estudos pós-comercialização consideradas importantes para o acompanhamento dos resultados das vacinas na população em geral após seu licenciamento. O objetivo é entender alguns aspectos relevantes da vacinação, principalmente sobre segurança, efetividade e impacto. Esses estudos estão em andamento e, em breve, os resultados terão ampla divulgação para que tudo que vem sendo feito pelo Programa Nacional de Imunizações no acompanhamento das vacinas esteja claro para a sociedade e para que esses estudos tragam novas proposições ou redirecionem as estratégias adotadas até o momento à luz dessas evidências.

Há um acompanhamento mais frequente que permita fazer uma mudança de estratégia?

Além dos estudos de impacto, efetividade e segurança da vacina na população vacinada, é importante fazer estudos mais focalizados em alguns grupos populacionais, como gestantes, imunossuprimidos, dentre outros. À medida que o conhecimento científico for avançando por meio de estudos nacionais e também internacionais, teremos resultados e melhor clareza de cenários para decisões e ajustes em relação à vacinação.

Como estão os registros de eventos adversos no país? Temos dados?

Existe uma vigilância de eventos adversos pós-vacinação, que já é instituída no país e está sendo fortalecida, com a recomendação de que seja feita de forma dedicada e oportuna nos municípios. Conhecendo esses eventos, poderá ser avaliada a segurança das vacinas em condições reais, em grandes números populacionais, o que se torna importante para a elaboração de estratégias futuras de vacinação contra a COVID-19 no país.

Como tem sido a atuação do PNI nesse sentido?

O PNI vem trabalhando para identificar esses eventos e orientar estados e municípios a adotarem as condutas adequadas em relação ao processo de vacinação. A maioria dos eventos adversos graves que foram identificados são associações ainda temporais com a vacina. Não é possível dizer que são causados pela vacina, mas isso é também estudado pelo PNI por meio de uma Câmara Técnica de Farmacovigilância que apoia o Programa. Divulgamos boletins mensais para informar a população e os profissionais de saúde sobre os eventos adversos pós-vacinação. O monitoramento nominal nos ajuda a entender melhor e acompanhar individualmente os casos registrados.

Qual o papel da articulação com os estados e municípios na adesão à estratégia de vacinação proposta?

O PNI trabalha de forma articulada com o Conass e o Conasems. E foi assim em todo o processo de construção do Plano Nacional de Vacinação contra a COVID-19. Essa ação tripartite contribuiu muito para organizar e articular as orientações a respeito da vacinação, trabalhando aspectos importantes sobre sua operacionalização, construindo momentos de interação, como *lives*, reuniões com os coordenadores estaduais de imunização e com os Conselhos

de Secretarias Municipais de Saúde (Cosems), que representam as secretarias municipais de saúde. Essa proximidade possibilita que, de forma coordenada, os estados e municípios adotem as orientações recomendadas pelo PNI, trazendo essa segurança também para a população aderir às estratégias de vacinação.

Sabemos que um programa de vacinação de sucesso se faz com uma adequada comunicação com a população. Quais os desafios?

A comunicação precisa ser bastante efetiva nesse momento de crise, no qual nos deparamos com *fake news* e posições contrárias à importância da vacinação. A população precisa ter segurança em ser vacinada. O grande desafio que visualizo é que a informação precisa chegar de forma clara e de modo a que todos os envolvidos se sintam seguros para adotar a mesma linguagem. No geral, em meio a tantas informações e desinformações, a comunicação precisa ser mais efetiva para atingir e convencer todos os públicos, dos trabalhadores de saúde às pessoas que serão vacinadas.

As coberturas vacinais já apresentavam queda de suas taxas antes da pandemia. Em sua opinião, quais as principais causas disso?

O PNI vem apresentando um decréscimo de cobertura vacinal desde 2016, com a curva se acentuando mais no decorrer dos últimos anos. Durante a pandemia ainda não deu para avaliar seu real impacto, mas acreditamos que exista um decréscimo importante (já vimos em 2020 e, provavelmente, veremos neste ano também).

Os estudos feitos pelo PNI identificam algumas possíveis causas para essa redução da cobertura vacinal, mas é consenso que seja multifatorial. Dentre elas, algumas são mais claras e podemos trabalhar com

estratégias de comunicação para aumentar a adesão. Outras exigem maiores articulações e envolvimento de diversos segmentos da sociedade.

Dentre as possíveis causas identificadas pelo PNI, podemos citar o sucesso das ações de vacinação no país, porque hoje, ao não se ver mais tantas doenças imunopreveníveis, as pessoas, incluindo os profissionais de saúde, podem se sentir mais despreocupados, com uma falsa sensação de segurança.

Outra questão que dificulta o acesso da população à vacinação pode ser a incompatibilidade entre os horários de funcionamento da unidade de saúde e as atividades diárias das pessoas que devem aderir às campanhas e à vacinação de rotina. Normalmente, o horário de funcionamento é no período em que os pais/responsáveis trabalham e têm dificuldade de levar suas crianças ou eles mesmos se vacinarem.

Há também a transição entre o sistema de informação, pois ele está migrando do registro de dados agregados para o nominal. Como o processo está em curso e em aprimoramento, a inserção das informações ainda apresenta falhas.

Outro ponto de atenção é a influência dos movimentos antivacina. Embora não sejam ainda tão evidentes no Brasil, eles vêm crescendo. E também a desinformação; as *fake news* podem agravar esse problema, pois uma notícia falsa circula de forma muito rápida e muitas vezes sem que se consiga rebatê-la na mesma velocidade. A comunicação intuitiva de combate a esta prática é de extrema importância para se ter agilidade nesse processo. O que precisamos ter consciência é de que a vacinação não é responsabilidade somente do setor saúde e sim de toda a sociedade e, para que haja aumento das coberturas vacinais deve haver mobilização de todos os segmentos.

Como vê o papel das parcerias com sociedades científicas no respaldo das decisões do PNI?

As sociedades científicas são bastante respeitadas e já têm um histórico de grande parceria com o PNI, apoiando e subsidiando as decisões técnicas do programa. Em relação ao Plano Nacional de Vacinação contra a COVID-19, a participação delas foi de extrema importância para a definição dos grupos prioritários, para o embasamento científico em relação àqueles que mais precisavam ser vacinados, para a operacionalização da estratégia, para as decisões relacionadas aos estudos pós-marketing que são necessários para o acompanhamento dessas vacinas em fase 4 (pós-licenciamento). Esse apoio e parceria aumentam a credibilidade deste importante programa e trazem segurança na tomada das melhores decisões.

Quais são os cenários que a Coordenação vislumbra para a vacinação contra a COVID-19?

Todo o mundo procura por vacinas COVID-19. Nós ainda temos um cenário de escassez mundial, mas o Brasil possui potencialidades importantes. Temos duas instituições produtoras nacionais: a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), através da qual o Ministério da Saúde fez uma encomenda tecnológica (parceria da Fiocruz com a AstraZeneca) e, a partir do segundo semestre, teremos 100% de produção nacional, com uma expectativa de 30 milhões de doses mensais. Nesse momento, a Fiocruz também já está participando do processo de enfrascagem e de rotulagem desse produto, importando o Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) para que isso ocorra. E as distribuições passaram a ser mais regulares com quantitativos ainda limitados a partir de março.

Temos também o Instituto Butantan, que hoje é também o nosso maior fornecedor em relação à vacina COVID-19. Um contrato de 46 milhões de doses

até este mês de maio e 54 milhões de doses a partir de junho, com um total de cem milhões de doses. Importante informar que já está em andamento por este Instituto uma vacina exclusivamente nacional, a ButanVac.

Também iniciamos a disponibilização para as Unidades Federadas da vacina da Pfizer, com o fechamento de um contrato inicial de cem milhões de doses e um segundo contrato com mais um quantitativo de cem milhões de doses, o que poderá ampliar de forma mais rápida a vacinação dos grupos definidos prioritariamente e expandir para a população em geral (já está sendo estudada a ampliação da vacina Pfizer para o maior número possível de municípios do país).

A adesão do país ao consórcio Covax Facility, mecanismo de acesso equitativo às vacinas, liderado pela Organização Mundial da Saúde, possibilitou um quantitativo de 42 milhões de doses. Outras 38 milhões de doses estão contratadas com a Janssen.

Quais são as expectativas para o segundo semestre?

O trabalho é intenso para adiantar contratos, melhorar relações diplomáticas com países produtores dessas vacinas e dos insumos farmacêuticos ativos no intuito de fazer todo o esforço para antecipar os cronogramas de entrega das vacinas. A partir do segundo semestre, esse cenário vai melhorar cada vez mais. A expectativa é vacinar 78,4 milhões de brasileiros do grupo prioritário com todas as primeiras doses e concluir os esquemas no segundo semestre, com a segunda dose, principalmente para a vacina AstraZeneca e Pfizer – que têm intervalo maior. A perspectiva do Programa Nacional de Imunizações é estender a vacinação para toda a população brasileira. Algumas vacinas ainda passam por trâmites de documentação junto à Anvisa. Neste ponto, há expectativa de recebimento

de 20 milhões de doses da vacina Covaxin e de dez milhões da vacina Sputnik V. Caso apresentem os resultados adequados de segurança e eficácia, provavelmente serão incorporadas ao PNI, o que leva nossa expectativa no que diz respeito ao quantitativo de doses.

Em sua opinião a vacinação de rotina tem condições de ser recuperada durante a pandemia? O que o PNI tem procurado fazer?

Essa queda de cobertura é um grande desafio para o PNI, que já teve diversas conquistas, podendo trazer grande impacto em relação às doenças imunopreveníveis e retrocesso nas conquistas alcançadas. As orientações do Programa são para se manter a vacinação de rotina, tratando sempre com cuidado as questões das medidas não farmacológicas para a proteção tanto do profissional de saúde quanto do indivíduo que busca a vacinação. Trata-se de um serviço essencial que não pode ser interrompido.

Outras iniciativas vêm sendo tomadas junto com a atenção primária, dentre elas: a ampliação do funcionamento dos serviços de saúde em horários diferenciados para aumentar o acesso da população; combate às *fake news*, sendo de extrema importância que esse trabalho seja feito de forma rápida para conter sua disseminação; migração dos sistemas de registro de informações para melhorar e aprimorar a entrada e análise de dados. Mas é de extrema importância que se continue a vacinação e, sobre essa continuidade, ela deve prosseguir com uma estratégia de forte indicação, com reuniões frequentes de planejamento de ação. Foi assim com o sarampo, em locais com surto ativo da doença, inclusive com ações locais de varredura e apoio do Ministério da Saúde. O combate à febre amarela também foi intensificado, principalmente na região Sul, que tem apresentado epizootias e casos confirmados da doença.

O estímulo para que a caderneta seja atualizada é uma das ações das campanhas de multivacinação, de poliomielite e de influenza. Além disso, inúmeros ofícios e notas técnicas foram emitidos esclarecendo sobre a importância da manutenção dos serviços durante a pandemia da COVID-19.

Qual a mensagem que deseja passar para os profissionais de saúde envolvidos com a imunização no Brasil?

É muito difícil encontrar as palavras certas para agradecer aos profissionais de saúde que, em meio a essa batalha contra o coronavírus, têm se dedicado de forma incansável no desenvolvimento de uma função de extrema importância e essencialidade à população brasileira, a toda a sociedade, que é salvar vidas! Os profissionais de saúde da vacinação, da assistência, que estão nos hospitais, nas casas de apoio, que estão no dia a dia atendendo os pacientes com COVID-19 devem ser amplamente reconhecidos por esse trabalho árduo, no qual levam cuidado e conforto para essa população.

Os profissionais da imunização têm feito um trabalho brilhante diante de todas as condições adversas que temos vivenciado neste cenário de escassez de vacinas, seguindo as orientações e levando o imunizante para aqueles grupos que mais precisam inicialmente. Eles não medem esforços para vacinar cada cidadão brasileiro, seja em uma comunidade de difícil acesso, seja extramuros ou na unidade de saúde. Não é fácil para eles estar na linha de frente no enfrentamento à COVID-19, deixando suas famílias em casa para atender a população brasileira.

É de extrema importância que todos sejam valorizados. Muitos se encontram esgotados nesse momento; a pandemia traz um grande esforço e um grande sofrimento, mas continuam atuando fortemente para

cuidar e para atender todas as pessoas. A vacinação é a intervenção mais custo-efetiva que nós temos hoje em relação à COVID-19, e os profissionais de saúde envolvidos na imunização compreendem essa importância.

Deixo como mensagem a esses profissionais o nosso carinho e o nosso empenho, do PNI, em estar fazendo todos os esforços na aquisição dos imunizantes disponíveis para poder vacinar os brasileiros. E que continuem a incentivar não somente a vacinação contra a COVID-19, mas todas as outras necessárias para proteger a população das doenças imunopreveníveis.

Da infância em Chopinzinho, no Paraná, para a coordenação de um dos maiores programas de vacinação do mundo. Como foi essa trajetória?

O caminho até o Programa Nacional de Imunizações passa pelas escolhas profissionais, inicialmente com o curso de enfermagem. Desde o início, trabalhei com coordenação de Vigilância em Saúde. Estou no PNI desde que cheguei a Brasília, em 2014, atuando a princípio no Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde em Brasília, o EpiSUS, que trouxe grandes oportunidades de aprendizado e articulações que fortaleceram minha trajetória profissional. Participei de numerosos trabalhos de campo, investiguei zika-vírus e microcefalia; anafilaxia relacionada às vacinas sarampo, caxumba e rubéola – um trabalho muito importante que levou à recomendação da contrain-

dicação do imunizante de um produtor, em pessoas alérgicas à proteína do leite de vaca.

Esse trabalho mostrou na prática o quanto é grandioso e importante o estudo de campo, com base em ciência, em processos metodológicos bem desenhados para uma orientação concreta que salva vidas. Investiguei também meningite no Rio Grande do Sul, surtos de influenza em comunidade indígena, na região Norte de nosso país.

Um grande diferencial foi o trabalho com microcefalia na Paraíba. O estudo evoluiu com articulação entre profissionais em treinamento do EpiSUS do Brasil e profissionais em treinamento do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos e resultou na comprovação da associação do zika com a microcefalia.

O fato é que toda a minha trajetória profissional envolveu sala de vacinação. No PNI, trabalhei também com eventos adversos e com as vacinas HPV, hepatite A e B. Avaliei o Sistema de Vigilância de Eventos Adversos pós-vacinação e o programa foi premiado com esse trabalho. A doutora Carla Domingues, pela qual tenho enorme admiração, me convidou para ser sua substituta em 2019. Com a aposentadoria dela, assumi a coordenação do Programa que, por si só, sem a pandemia, já era um grande desafio. Iniciei um trabalho para ampliar as coberturas vacinais e, então, veio a pandemia. Dentro desse processo, instalou-se a organização do Plano Nacional de Vacinação contra a COVID-19, que está em curso.





Calendários
de Vacinação
SBIm

2021
2022

Acesse: sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao



Atenção associado(a),

**Atualize seus dados cadastrais para manter-se bem informado
e ter acesso a novos serviços e facilidades.**

WWW.SBIM.ORG.BR





Eduardo Jorge
da Fonseca Lima

Membro do Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Representante da Regional Pernambuco da SBIm. Vice-Presidente da Sociedade de Pediatria de Pernambuco. Coordenador da pós-graduação *latu sensu* do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).



Yngra Bastos Mesquita
Minora de Almeida

Residente de Pediatria do terceiro ano do IMIP.



Renato de Ávila Kfourri

Presidente do Departamento de Imunizações da SBP. Diretor da SBIm. Pediatra infectologista.

Uma revisão sobre as vacinas COVID-19

As vacinas continuam sendo as grandes esperanças da pandemia por COVID-19,¹ que já acometeu cerca de 156 milhões de pessoas e levou a mais de 3,3 milhões de mortes desde o seu início.² A garantia de imunidade nos permitirá menor preocupação com o distanciamento social e todas as suas grandes implicações socioeconômicas.³

A sequência genética do vírus divulgada precocemente em 11 de janeiro de 2020 desencadeou intensa atividade global de pesquisa para o desenvolvimento de vacinas contra a doença. A escala do impacto humanitário e econômico da pandemia impulsionou a utilização de novas plataformas tecnológicas para acelerar as pesquisas. A primeira vacina candidata entrou em testes clínicos em humanos em meados de março de 2020, numa rapidez sem precedentes.⁴

A disponibilização do uso de forma emergencial representa uma mudança fundamental na trajetória tradicional de liberação de vacinas, que levam em média mais de dez anos para serem implementadas.^{5,6} Além disso, novos paradigmas foram necessários, envolvendo adaptações nas fases de desenvolvimento, processos regulatórios e capacidade de fabricação em larga escala.⁴

Uma das maiores agências regulatórias em saúde, a americana Food and Drug Administration (FDA), declarou, em junho de 2020, que para a aprovação de uma vacina deve haver comprovação de redução da ocorrência e gravidade da doença em pelo menos 50% dos pacientes. A Organização Mundial da Saúde (OMS) também estabeleceu estes limites para a liberação das vacinas COVID.⁷

O processo de produção vacinal segue as fases de um estudo clínico, com etapas pré-clínicas, realizadas em laboratórios e em modelos ani-

mais, com o objetivo de avaliar dose e toxicidade nesta população. Os ensaios clínicos em humanos são divididos em três etapas. Os estudos de fase 1 checam a segurança do produto, enquanto os de fase 2 analisam segurança, dose e frequência de administração, bem como a sua imunogenicidade. Na fase 3, o desfecho principal é conferir a eficácia do produto, por meio de estudos controlados, randomizados, envolvendo milhares de pacientes.

Após a publicação desses dados, a vacina candidata é submetida à avaliação pelas agências reguladoras, para posterior produção e distribuição. Por fim, os estudos de fase 4 (ou de pós-licenciamento) estimam os efeitos e eventos adversos após a utilização da vacina em larga escala na população-alvo. Cada etapa deste processo dura em média vários meses a anos. Reduzir todo esse processo a um período de dez meses foi um feito inédito e um grande avanço na vacinologia.⁸

AS PLATAFORMAS

Várias tecnologias de produção foram desenvolvidas, incluindo ácidos nucleicos (DNA e RNA), uso de vetores virais (replicantes e não replicantes), vacinas virais (atenuadas ou inativadas) e as vacinas proteicas (recombinantes ou de partículas semelhantes ao vírus [VLP], tecnologia utilizada na HPV).⁹ Algumas dessas plataformas nunca foram utilizadas em vacinas atualmente licenciadas, mas há experiência delas em áreas como a oncologia. Assim, surgem novas oportunidades de produção de vacinas, com maior velocidade de fabricação.⁶

A maior parte das vacinas disponíveis para a COVID-19 induz anticorpos neutralizantes contra as subunidades virais. O alvo da maioria delas é a região RBD (“domínio de ligação do receptor”, do inglês *receptor-binding domain*) da proteína mais antigênica do vírus, a *Spike* (S), o que impede, assim, a captação

do vírus pelo receptor ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2) humano.¹⁰ O surgimento de novas variantes tem assumido um papel relevante nas discussões, em função de seu potencial de escape da resposta imune induzida pela infecção natural ou pela imunização.⁶

VACINAS COM VETORES VIRAIS

Adenovírus não replicantes têm sido os principais vetores virais utilizados nas plataformas para as vacinas COVID. Podem ser humanos (Ad5 e Ad26) ou símios (Chimpanzés ChAd).¹¹

A vacina ChAdOx1 nCoV-19, desenvolvida na Universidade de Oxford, na Inglaterra, em parceria com o laboratório AstraZeneca, induz robusta resposta imune, incluindo resposta celular, após a aplicação de duas doses. Utiliza como vetor um adenovírus de chimpanzé não replicante, que expressa a proteína S do SARS-CoV-2. Os estudos de fase 1 e 2 envolveram grupo controle com vacina conjugada meningocócica em adultos saudáveis. A resposta específica de células T foi registrada no 14º dia após aplicação, com anticorpos neutralizantes detectados entre 91 e 100% dos pacientes, apresentando perfil de segurança aceitável.¹²

Quatro ensaios clínicos cegos, randomizados e controlados no Reino Unido, Brasil e África do Sul, concluíram que a vacina ChAdOx1 nCoV-19 tem perfil de segurança adequado. Na análise provisória dos ensaios clínicos em andamento, ela foi considerada eficaz contra a COVID-19 sintomática.¹³ A imunogenicidade foi semelhante em todos os grupos de idade após uma dose de reforço.¹⁴

Dados sobre a eficácia após a primeira dose e seus intervalos têm demonstrado que o espaço de 8-12 semanas entre as aplicações induz melhor resposta imune, além de proteção sustentada neste período após a primeira dose.¹⁵

O laboratório americano Johnson&Johnson também se baseou em vetor viral, utilizando o Ad26. Estudo de fase 3 mostrou que a vacina Janssen é segura e efetiva na prevenção de COVID em adultos com uma única dose em conservação tradicional. A vacina mostrou 85% de eficácia na prevenção de formas moderadas ou graves da COVID-19, com excelente perfil de segurança.

Apesar desses dados, os estudos envolvendo esta vacina trouxeram uma nova preocupação à comunidade científica. A fase 3 ocorreu na vigência de circulação das novas cepas em diversos países, o que permitiu uma avaliação mais atualizada. A eficácia média foi de 66% (72% de eficácia nos Estados Unidos, 66% na América Latina e 57% na África do Sul, com uso emergencial aprovado no Barein e Estados Unidos). A menor eficácia vacinal contra a variante da África do Sul, identificada como B.1.3.5.1, traz preocupação quanto à real interferência da resposta vacinal para essas novas variantes.¹⁶

Outras vacinas já estão liberadas desde setembro de 2020, como a do laboratório chinês CanSino (com vetor viral Ad5), aprovada para uso exclusivo em militares daquele país.¹⁷

O Instituto Gamaleya, de Moscou, também utilizou a tecnologia de vetores virais (o Ad26, na primeira dose, e o Ad5, na segunda). Estudos publicados testaram duas formulações baseadas em dois subtipos do adenovírus e todos os participantes produziram anticorpos contra a glicoproteína do SARS-CoV-2, com uma taxa de soroconversão de 100% após 42 dias da aplicação. Também foi avaliada a resposta celular no 28º dia, com detecção de proliferação de linfócitos T CD4 e CD8 em todos os estudados.¹⁸

Um estudo de fase 3 da vacina russa (Sputnik V), que teve como desfecho primário analisar a proporção de participantes com COVID-19 confirmado por PCR a partir do dia 21 após receber a primeira dose, mostrou que 16 dos 14.964 participantes no grupo da

vacina (0,1%) tiveram COVID. No grupo placebo, este número foi de 62 (1,3% de 4.902 pessoas). A eficácia da vacina foi de 91,6% (IC 95% 85,6-95,2), sendo aprovada para uso emergencial em diversos países.¹⁸

VACINAS GENÉTICAS

As vacinas de RNA mensageiro têm demonstrado, em geral, excelente perfil de segurança, com boas respostas imunes celular e humoral. Possuem a vantagem de produção em maior escala, por se tratar de materiais sintéticos, e a desvantagem de requerer conservação em congelamento. O RNA vacinal é envolto em uma camada lipídica que evita sua degradação imediata. Até o momento, nenhuma vacina de DNA alcançou a fase 3 em ensaios clínicos.¹¹

O laboratório americano Moderna, em parceria com o Instituto de Saúde Americano (NIH), iniciou o teste clínico de sua vacina baseada em RNA mensageiro (mRNA-1273) apenas dois meses após a identificação da sequência do vírus. Em julho de 2020, foi publicado seu estudo de fase 1/2 em voluntários humanos. A vacina, que codifica a proteína S estabilizada, produziu grande quantidade de anticorpos neutralizantes em todos os participantes estudados, detectados por dois métodos diferentes, e com valores semelhantes aos de amostras de soro de pacientes convalescentes, com eventos adversos autolimitados.¹⁹ O estudo de fase 3 foi iniciado em junho de 2020 e objetivou a prevenção da doença sintomática da COVID-19.²⁰

O ensaio, que envolveu 30.420 voluntários, confirmou doença de COVID-19 sintomática em 185 participantes no grupo de placebo (56,5 por 1.000 pessoas/ano; Intervalo de confiança de 95% [IC], 48,7 a 65,3) e em 11 participantes no grupo mRNA-1273 (3,3 por 1.000 pessoas/ano; IC de 95%, 1,7 a 6,0); a eficácia da vacina foi 94,1% (IC de 95%, 89,3 a 96,8%; $P < 0,001$).²¹

Também baseada em mRNA, a vacina produzida pelo laboratório americano Pfizer, em parceria com a empresa de biotecnologia alemã BioNTech, demonstrou boa resposta na indução de imunidade humoral e celular em seus estudos de fases 1 e 2. Os resultados mostraram títulos de anticorpos neutralizadores, em média, 1,8 a 2,8 vezes maiores quando comparados com painel de soros humanos convalescentes de COVID-19.²²

A segurança e eficácia foram avaliadas em um estudo multicêntrico, envolvendo adolescentes acima de 16 anos e adultos que receberam duas doses com intervalo de 21 dias. A eficácia foi de 95%: 162 casos de COVID-19 (sendo nove graves) naqueles que receberam placebo e apenas oito (um grave) no grupo da vacina.²³

A vacina da Pfizer-BioNTech apresenta algumas dificuldades operacionais: o armazenamento e transporte em temperaturas muito baixas (-70°C). É possível manter entre 2° a 8°, porém por um pequeno período de dois a cinco dias.

Contudo, novos dados enviados pela Pfizer para o FDA demonstram termoestabilidade em temperaturas de -25°C a -15°C (comumente encontrada em *freezers* e refrigeradores farmacêuticos) por um total de até duas semanas, sendo seu armazenamento aprovado nessas condições. Isso permite maior flexibilidade no gerenciamento da distribuição e fornecimento da vacina.²⁴

Atualmente, é a vacina mais utilizada em todo o mundo, reforçando os dados de segurança dos ensaios clínicos e já com dados preliminares de efetividade (Escócia e Israel).^{25,26}

VACINAS VIRAIS

Tecnologias tradicionais de produção como as de vírus vivos atenuados e inativados vêm sendo utiliza-

das em diversos ensaios clínicos. Preocupações com a biossegurança de vacinas atenuadas têm dificultado os estudos com essa plataforma, mas várias vacinas inativadas estão com seus estudos de fase 3 concluídos.¹¹

A vacina CoronaVac, do laboratório chinês Sinovac, utiliza a plataforma clássica de vírus inativado, com cultivo do vírus em células vero, com posterior inativação. No Brasil, estabeleceu parceira com o governo do estado de São Paulo, através do Instituto Butantan.

Um estudo de fase 3, conduzido no Brasil pelo Instituto Butantan, em 16 centros de pesquisas, randomizado, multicêntrico, duplo cego, controlado com placebo, com cerca de 12 mil voluntários (PROFISCOV), demonstrou uma eficácia total de 50,39% (IC95:35,26-61,98%) e 78% de eficácia de prevenção de casos sintomáticos (leves, moderados e graves). Não houve casos graves, internações e mortes no grupo que recebeu a vacina, porém ainda sem significância estatística ($p=0,4967$).

Os objetivos primários foram avaliar a eficácia de duas doses da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) em indivíduos sintomáticos com 18 anos de idade ou mais, com confirmação virológica, duas semanas após a segunda vacinação, além de descrever a ocorrência de reações adversas na população estudada. Os voluntários incluídos eram profissionais de saúde que realizam atendimento de pacientes com quadros suspeitos ou confirmados de COVID-19.

A vacina foi autorizada pela Anvisa em janeiro de 2021 para uso emergencial.²⁷

Outras vacinas inativadas já estão sendo utilizadas, como as duas do laboratório chinês Sinopharm que foram aprovadas para uso emergencial em cinco países (China, Emirados Árabes Unidos, Bahrein, Egito e Jordânia).²⁸

VACINAS PROTEICAS

A tecnologia clássica de se utilizar proteínas virais (estruturais e não estruturais) na elaboração de vacinas também está em testes para a COVID-19. Vacinas subunitárias ou de VLP já alcançaram fases clínicas.¹¹

A vacina do laboratório Novavax utiliza uma versão recombinante da proteína S desenvolvida com a tecnologia de nanopartículas, associada a um adjuvante. Ela demonstrou 89,3% de eficácia no ensaio clínico de fase 3 no Reino Unido. O estudo envolveu mais de 15 mil participantes (18-84 anos), incluindo 27% com mais de 65 anos. O objetivo primário foi avaliar a ocorrência de COVID-19 sintomática (leve, moderada ou grave) confirmado por PCR com início pelo menos sete dias após a segunda dose em participantes adultos sorologicamente negativos (para SARS-CoV-2) na linha de base. A primeira análise provisória foi baseada em 62 casos (apenas um grave), dos quais 56 observados no grupo de placebo.²⁹

NOVAS VARIANTES

Os coronavírus sofrem mutações acumulativas naturalmente, podendo, por vezes, resultar em variantes com maior adaptação ao ambiente, em especial quando se traduzem por alterações na proteína S e ganham maior transmissibilidade, assumindo o protagonismo na circulação em determinada região.

Assim, algumas variantes de preocupação têm sido detectadas: variante inglesa (B.1.1.7), sul-africana (B.1.351) e brasileira (P1). A possibilidade dessas variantes “escaparem” da resposta imune induzida pela infecção natural ou pela vacinação é motivo de grande preocupação.

Recentemente, a África do Sul suspendeu a aplicação da vacina Oxford/AstraZeneca. A decisão foi devido a um estudo preliminar sugerindo a sua não

eficácia contra a variante B.1.351 do SARS-CoV-2, responsável por cerca de 90% dos novos casos de coronavírus naquele país.³⁰

Nesta avaliação, todos os casos da variante B.1.351 ocorreram em pessoas jovens (idade média: 31 anos) e com baixo risco de doença grave. Não foi possível avaliar o impacto da vacina em prevenir hospitalizações e formas graves. É provável que a vacina tenha mesmo sua eficácia reduzida diante de uma nova variante do SARS-CoV-2, porém mais estudos são necessários. Esta variante, que agora é predominante na África do Sul, possui as mutações E484K e N501Y. Essas alterações ocorrem em regiões do genoma que codificam aminoácidos da proteína *Spike*, que se liga às células humanas causando a infecção.³⁰

No Brasil, a variante P1, relatada pela primeira vez em Manaus, também possui as mesmas mutações E484K e N501Y. Não há informações referentes à eficácia da vacina de Oxford/AstraZeneca ou qualquer outro imunizante em relação a ela, contudo dados sugerem que essa linhagem é capaz de escapar das respostas geradas por uma infecção anterior pelo SARS-CoV-2, com aumento do risco de reinfeção.³⁰

Para investigar se a linhagem P1 também pode escapar da neutralização por anticorpos induzidos pela vacina CoronaVac, um estudo coletou um conjunto de plasma de oito participantes na fase 3. Todos os indivíduos neste estudo receberam a vacina e não o placebo. Apesar das limitações próprias do método e do tamanho pequeno da amostra, que não apresenta nenhum suporte estatístico, os resultados sugerem que o vírus P1 pode escapar de anticorpos neutralizantes induzidos por essa vacina. Além disso, o plasma de indivíduos que receberam duas doses tinha um baixo nível de anticorpos neutralizantes contra a linhagem B, com amostras falhando em apresentar atividade inibitória contra as cepas P1.¹⁵

Como o vírus sofre mutações significativas apenas quando se reproduz muito, quanto menos ele circular,

menores serão as chances de surgirem novas variantes.

Os dados da vacina da Janssen em relação às novas variantes ainda estão sendo analisados, especialmente em relação às formas moderadas ou graves da doença. Sabemos que houve uma redução da eficácia nos estudos de fase 3 nos participantes da África do Sul (57% versus 72% nos Estados Unidos).¹⁶

RESPOSTA IMUNE

A exposição prévia a outros coronavírus pode desempenhar um papel protetor, por meio de algum grau de proteção cruzada, podendo ser um dos fatores relacionados à desproporcionalidade com que as crianças, mais expostas aos resfriados comuns causados por outros coronavírus, são menos afetadas pelas formas graves da doença.³¹

Vacinas como BCG, pólio oral e tríplice viral também podem, por meio de modulação da resposta imune inata, ter algum papel na prevenção de formas graves da COVID-19, fenômeno descrito como efeitos não específicos das vacinas; alguns estudos procuram avaliar essa hipótese.³² Ensaios observaram que as vacinas vivas atenuadas promovem um aprimoramento do sistema imunológico, o que pode reduzir os níveis virais e/ou sequelas da COVID-19.³³

Outro ponto sobre as vacinas de vírus vivos atenuados é que elas apresentam resposta imunológica a outros agentes não presentes em suas composições, o que caracteriza uma imunidade heteróloga.

Estudo duplo cego placebo controlado para avaliar a possível eficácia da tríplice viral para COVID-19 em 430 voluntários (profissionais de saúde) não apresentou redução de casos de COVID-19 entre os vacinados. Entretanto, o risco de apresentar quadros sintomáticos para pacientes que receberam placebo em comparação com o grupo vacinado foi dobrado. Houve redução de 54% da chance de ter COVID-19 sintomática (RR=2,13) e de 74% do risco de

internação hospitalar para os vacinados (RR=0,26). Os resultados preliminares são animadores, porém é necessário conhecer melhor os dados deste estudo.³⁴

Algumas lacunas do conhecimento, especialmente em relação à resposta imune ao vírus, ainda estão sendo preenchidas.²¹ Não se conhece o correlato de proteção contra a doença, o exato papel que a imunidade celular desempenha na resposta imune, a duração dos anticorpos neutralizantes induzidos por uma vacina, a resposta imune nos diferentes grupos etários e a possibilidade do desenvolvimento do fenômeno de exacerbação dependente de anticorpos (do inglês *antibody dependent enhancement* [ADE]) secundária à aplicação da vacina.^{35,36}

PROGRAMAS PÚBLICOS

Uma forte coordenação e cooperação internacional entre pesquisadores, reguladores, formuladores de políticas, financiadores, órgãos de saúde pública e governos ainda se faz necessária, com o propósito de garantir que as vacinas fabricadas sejam fornecidas de modo equitativo a todas as áreas afetadas, em especial em países economicamente menos favorecidos.³

Os países de baixa e média renda precisam ser apoiados no acesso a essas vacinas, uma vez que a pandemia agravou as dificuldades econômicas nestes locais. Cerca de 30% deles ainda não têm planos específicos de vacinação nas suas rotinas, o que será um entrave. Apenas dez nações administraram 75% das doses aplicadas até o momento e 130 países não iniciaram suas campanhas.

Uma iniciativa da OMS em parceria com a Aliança Global de Vacinas GAVI-COVAX tem unido países num fundo para disponibilização de vacinas de maneira equitativa para os signatários do acordo. Desde abril de 2020, a parceria ACT-Accelerator, lançada pela OMS e parceiros, apoia o esforço global mais rápido, coordenado e bem-sucedido da história

para gerar ferramentas para combater uma doença, com avanços significativos em pesquisa e desenvolvimento pela academia, setor privado e iniciativas governamentais.³⁷

Dentro desse projeto, a COVAX é o pilar de vacinas do ACT-Accelerator. Seu objetivo é acelerar o desenvolvimento e a fabricação de vacinas COVID-19, além de garantir o acesso justo e equitativo para todos os países, oferecendo doses para pelo menos 20% das populações.^{2,37}

ASPECTOS ÉTICOS

Aspectos éticos relacionados à pesquisa clínica também devem ser considerados num cenário de pandemia. Exposição voluntária ao vírus pós-administração de uma vacina candidata é eticamente aceitável? Flexibilizar critérios de licenciamento impõe algum risco?³⁸

Nesse ínterim, surgiu a iniciativa One Day Sooner, organização sem fins lucrativos, com base em Delaware (EUA), que defende estudos de desafio em voluntários humanos relacionados à COVID-19. O objetivo é construir uma comunidade global diversa, inclusiva, de voluntários interessados em combater doenças, melhorar a ciência e participar de ensaios de desafio humano.

Para acelerar rapidamente a implantação da vacina COVID-19, o projeto conecta pesquisadores e voluntários, facilitando o consentimento informado e transmitindo os riscos do estudo. O objetivo princi-

pal é a inclusão dos voluntários no processo de tomada de decisão.^{39,40}

Recentemente, na Inglaterra, foi aprovado o primeiro ensaio clínico utilizando essa estratégia com o objetivo primário de definir a menor quantidade do agente patogênico para infectar voluntários saudáveis com idade entre 18 e 30 anos. Após serem expostos de forma segura e controlada à versão inicial do vírus, vacinas serão aplicadas para analisar a reação imunológica e identificar os imunizantes mais eficazes.^{39,40}

Há também movimentos populares e políticos que advogam que a população deveria ter acesso a substâncias não aprovadas. Neste caso, tratando-se de esquema de vacinação em massa de uma população saudável contra uma doença que por vezes se manifesta de forma leve ou assintomática, ainda que apenas um pequeno número dos pacientes evoluísse com reações graves (anafilaxia ou ADE), os resultados poderiam ser catastróficos.⁴¹

O DESAFIO DA COMUNICAÇÃO

A comunicação adequada para a população, informando os reais benefícios de uma vacina, suas limitações e a importância da proteção individual e coletiva é um grande desafio que continua sendo enfrentado, em função de questões geopolíticas envolvidas. A confiança nas vacinas precisa ser mantida a qualquer custo, sob pena de colocarmos em risco todas as conquistas obtidas no controle e eliminação e doenças em todo o mundo. 

REFERÊNCIAS

- Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020:eabc1932.
- World Health Organization (WHO). COVID-19 situation dashboard of World Health Organization. 2021. [acesso em 2020 mar]. Disponível em <https://covid19.who.int/>.
- Yamey G, Schaferhoff M, Hatchett R, Pate M, Zhao F, McDade KK. Ensuring global access to COVID-19 vaccines. *Lancet*. 2020;395(10234):1405-6.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing COVID-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1969-73.
- Sharpe HR, Gilbride C, Allen E, Belij-Rammerstorfer S, Bissett C, Ewer K, et al. The early landscape of coronavirus disease 2019 vaccine development in the UK and rest of the world. *Immunology*. 2020;160(3):223-32.
- Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Román RG, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305-6.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry - June 2020. [acesso em 2021 mar]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>.
- Stevanim LF. Como nasce uma vacina. *Radis – Fiocruz*. 2020 set; 216:18-9.
- Mukherjee R. Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci*. 2020;45(1):68.
- Caddy S. Developing a vaccine for COVID-19. Old and new strategies are being investigated in an unprecedented worldwide effort. *BMJ*. 2020;369:m1790.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516-27.
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. 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.
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396(10267):1979-93.
- Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Toledo-Teixeira DA, Parise PL, et al. Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination [Preprint]. *Lancet*. 2021.
- Janssen Investigational COVID-19 Vaccine: Interim Analysis of Phase 3 Clinical Data Released. 2021. [acesso em 2021 mar]. Disponível em: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/janssen-investigational-covid-19-vaccine-interim-analysis-phase-3-clinical-data-released>.
- Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1845-54.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887-97.
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-31.
- Moderna. Moderna Advances Late-Stage Development of its Vaccine (mRNA-1273) Against COVID-19. 2020 jun 11. [acesso em 2021 mar]. Disponível em: <https://investors.modernatx.com/node/9251/pdf>.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
- Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589-593.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA allows more flexible storage, transportation conditions for Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. 2021 fev 25. [acesso em 2021 mar]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-allows-more-flexible-storage-transportation-conditions-pfizer>.
- Wise J. COVID-19: Pfizer BioNTech vaccine reduced cases by 94% in Israel, shows peer reviewed study. *BMJ*. 2021;372:n567.
- United Kingdom. Public Health England. New data show vaccines reduce severe COVID-19 in older adults. 2021. [acesso em 2021 mar]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/new-data-show-vaccines-reduce-severe-covid-19-in-older-adults>.
- Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. Estudo de fase III, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de AZD9291 versus placebo em pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas em estágio IB-IIIa com mutação positiva do receptor do fator de crescimento epidérmico após ressecção completa do tumor com ou sem quimioterapia adjuvante – Instituto COI. 2020. [acesso em 2021 mar]. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/respirar/ensaios-clinicos/estudo-de-fase-iii-duplo-cego-randomizado-controlado-por-placebo-multicentrico-para-avaliar-a-eficacia-e-a-seguranca-de-azd9291-versus-placebo-em-pacientes-com-carcinoma-pulmonar-de-celulas-nao-pe/>.
- Awadasseid A, Wu Y, Tanaka Y, Zhang W. Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines. *Int J Biol Sci*.

- 2021;17(1):8-19.
29. Novavax. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. 2021 jan 28. [acesso em 2021 mar]. Disponível em: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>.
 30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 Variants. 2021. [acesso em 2021 mar]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>.
 31. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-1501.
 32. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(30):17720-6.
 33. Fidel PL, Noverr MC. Could an unrelated live attenuated vaccine serve as a preventive measure to dampen septic inflammation associated with COVID-19 infection? *mBio*. 2020;11(3):e00907-00920.
 34. Fernandes F. Estudo preliminar da UFSC com a vacina tríplice viral demonstra resultados promissores na prevenção e severidade da COVID-19. *Linha Popular*. 2021. [atualizada em 2021 fev 1; acesso em 2021 mar]. Disponível em: <https://www.linhapopular.com.br/colunas/artigo/168-estudo-preliminar-da-ufsc-com-a-vacina-triplice-viral-demonstra-resultados-promissores-na-prevencao-e-severidade-da-covid-19>.
 35. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*. 2020;52(4):583-9.
 36. de Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impact of immune enhancement on COVID-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*. 2020;55:102768.
 37. Gavi. The vaccine alliance. COVAX VACCINE. 2021. [acesso em 2021 mar]. Disponível em: <https://www.gavi.org/covax-facility>.
 38. Jamrozik E, Selgelid MJ. COVID-19 human challenge studies: ethical issues. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e198-e203.
 39. Rubin R. Challenge trials-could deliberate coronavirus exposure hasten vaccine development? *JAMA*. 2020;324(1):12-4.
 40. 1DaySooner. 2020. [acesso em 2021 mar]. Disponível em: <https://www.1daysooner.org/>.
 41. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*. 2020;22(2):72-3.

Pesquisa sobre o conhecimento em vacinação de indivíduos com diabetes

Por Isabella Ballalai

Pediatra, vice-presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e presidente do Grupo de Trabalho Imunizações, da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (Soperj).

Vanessa Pirolo

Coordenadora de advocacy da ADJ Diabetes Brasil.

Viviana Giampaoli

Doutora em estatística pela Universidade de São Paulo e professora doutora na mesma universidade.

Gabriela Caviccholi

Mestre em Enfermagem pela Unifesp e coordenadora do Departamento de Enfermagem da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Rebecca Ortiz La Banca

Membro do Departamento de Enfermagem da SBD e pesquisadora do Joslin Diabetes Center.

Hermelinda Pedrosa

Endocrinologista e assessora de relações governamentais da SBD.

INTRODUÇÃO

Em 2019, a International Diabetes Federation estimava em cerca de 463 milhões o número de pessoas com diabetes no mundo. No Brasil, eram 16,8 milhões de pessoas com a condição e cerca de 7,7 milhões ainda não diagnosticados.¹ O *diabetes mellitus* (DM) é caracterizado por um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia (SBD, 2019). No curto prazo, a hiperglicemia pode levar a maior suscetibilidade da pessoa com diabetes a desenvolver infecções devido à alteração na resposta imunológica inata e adaptativa.² Portanto, deve-se promover a imunização de crianças, adolescente, adultos e idosos com DM enquanto estratégia de proteção à saúde, já que, além de prevenir a ocorrência de doenças potencialmente infecciosas, auxilia na prevenção de complicações e descontrole do diabetes.³

Apesar do consenso acerca dos benefícios da imunização, a adesão ao calendário vacinal por parte de adultos e idosos permanece um desafio. Em amostra de 304 norte-americanos, 81% apontaram aderir ao calendário vacinal por recomendação médica, 78% tinham conhecimento sobre o motivo de ter se vacinado e 76% sabiam quais vacinas eram indicadas.⁴ Em uma revisão sistemática em torno das barreiras à vacinação na América Latina, influências individuais ou do grupo foram citadas por 68% dos artigos, seguidas por influências contextuais (47%). Dentre as influências individuais e de grupo, as categorias de barreira mais frequentemente relatadas foram: crenças e atitudes em relação à vacinação; confiança no sistema público de saúde (exposta como fator

determinante na aceitação das vacinas); e falta de recomendação médica (documentada como fator de risco para hesitação vacinal, falta de conscientização, ou informações inadequadas dadas pelas autoridades e profissionais da saúde). Some-se a isso a disseminação de conhecimentos imprecisos sobre a segurança e os benefícios da vacinação por movimentos antivacinação, os quais vêm contribuindo para o aumento da hesitação vacinal na região.⁵ Em pessoas com DM, dados sobre a imunização contra influenza demonstram que as taxas de adesão são subótimas e esforços devem ser empreendidos para aumentar a cobertura vacinal nessa população.⁶

Em 2020, a pandemia da COVID-19 impôs diversas novas barreiras para as pessoas que vivem com diabetes. Estudo conduzido em 2020, no Brasil, por Barone et al com o objetivo de conhecer essas adversidades, apresenta os seguintes principais resultados: dentre 1.701 entrevistados, 59,4% relataram alterações na variabilidade glicêmica, e 38,4% adiaram consultas médicas ou exames de rotina,⁷ o que aumenta o risco de desenvolvimento de infecções, inclusive aquelas preveníveis por vacinas.

Outro estudo, publicado recentemente, demonstrou que indivíduos com diabetes descompensado são mais propensos a complicações graves da COVID-19.⁸ Estes apresentam risco de doença grave e hospitalização três a quatro vezes maior quando comparados à população em geral. Algumas características clínicas associadas a níveis de glicemia consistentemente elevados foram significativamente associadas à gravidade da COVID-19, tais como obesidade, doença cardíaca, renal ou pulmonar.

O ESTUDO

A ADJ Diabetes Brasil, que representa 35 associações de diabetes junto ao Governo Federal, realizou, entre os dias 6 de novembro e 11 de dezembro de

2020, pesquisa com o objetivo de investigar a percepção de pessoas com DM e seus cuidadores sobre os calendários vacinais, e também sobre a vacinação contra a COVID-19, assim como conhecer as barreiras relatadas por aqueles que não aderem às práticas de imunização.

Foram entrevistados de forma *on-line*, 2.027 indivíduos, sendo 1.319 pessoas com diabetes, 603 pais e mães de crianças com diabetes e 105 cuidadores. Os autores compartilharam essa pesquisa em sites e mídias sociais, incluindo Facebook, Instagram e WhatsApp, por meio de associações brasileiras de pacientes com diabetes e de influenciadores digitais com foco neste segmento. As respostas foram coletadas por meio de uma pesquisa anônima e não rastreável contendo 20 questões de múltipla escolha, em português. Além de serem pessoas (ou responsáveis por criança) que vivem com diabetes ou cuidadores desses pacientes, os indivíduos precisavam ser legalmente adultos (acima de 18 anos) e aceitar os termos para compartilhar respostas anônimas e indetectáveis.

PRINCIPAIS RESULTADOS

Constatou-se que 1.738, ou seja, 85,74% das pessoas entrevistadas desconhecem a existência do calendário de vacinação específico para indivíduos que vivem com diabetes.

Um dado destacado é que 47% das pessoas adultas com diabetes tipo 2, que responderam à pesquisa, não se recordavam de quando o médico teria comentado sobre a importância da vacinação nas consultas e 9% disseram categoricamente que o médico nunca falou sobre o assunto durante o atendimento. Já 62% de pessoas com diabetes tipo 1, que incluem pais e mães de crianças e adolescentes, disseram que o profissional faz essa recomendação durante a consulta. Quando realizada análise mais detalhada, especificamente no grupo de pais e mães de crianças com diabetes tipo

1, 73,8% disseram que o médico recomenda a vacinação durante a consulta.

Podemos verificar nestes dados que o médico com especialidade em pediatria é o profissional que mais indica a vacinação, e há uma negligência por boa parte de outras especialidades médicas em falar sobre a importância da vacinação na consulta.

Quando as pessoas foram questionadas sobre a intenção de se vacinar contra a COVID-19, 61% responderam que sim; 5,32% que não; e 17,61% que dependeria do tipo da vacina; e, por fim, 16,07% responderam não saber.

Outra questão pertinente refere-se à adesão à vacinação no período da pandemia: 9% dos participantes deixaram de tomar as vacinas, 68,27% tomaram e 22,73% não tinham indicação do médico ou não era o momento adequado.

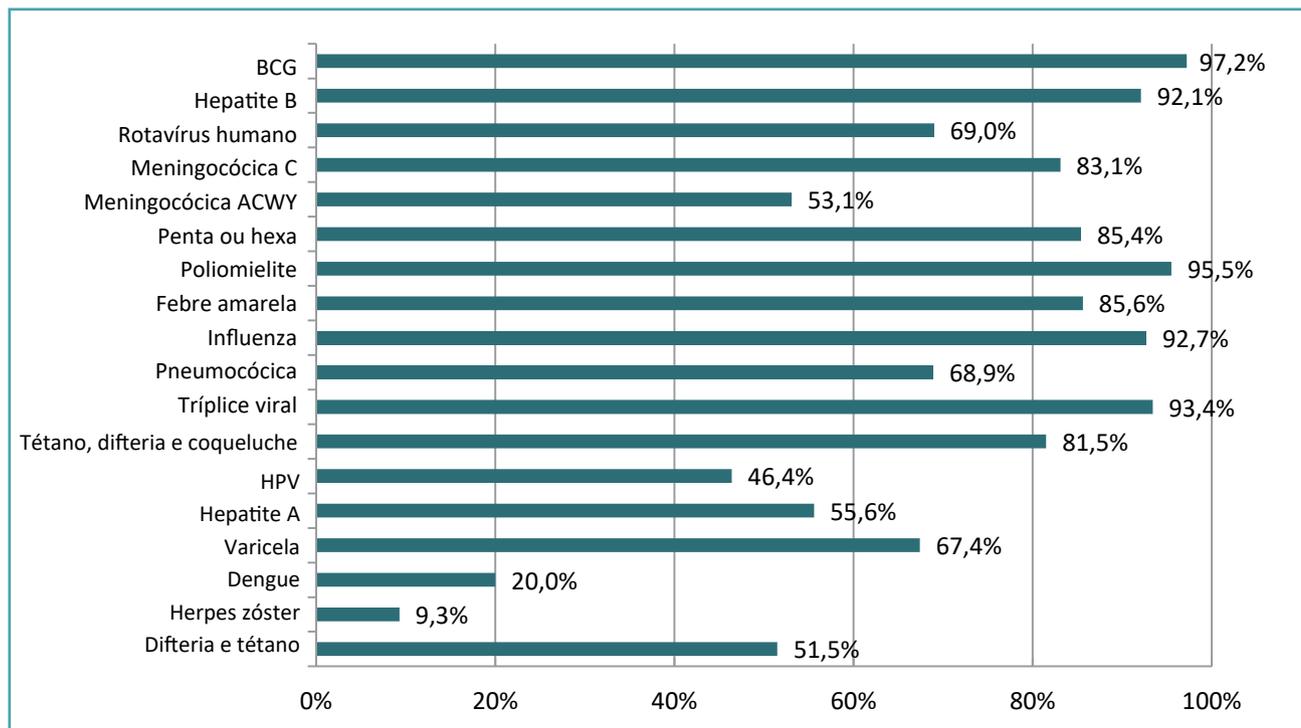
Quando perguntado aos responsáveis por crianças que vivem com diabetes sobre as vacinas que lem-

bravam terem sido aplicadas, as melhores adesões foram identificadas para: BCG (97,2%), poliomielite (95,5%), tríplice viral (93,4%), influenza (92,7%) e hepatite B (92,1%), conforme mostra o Quadro 1. Importante salientar que as vacinas combinadas à tríplice bacteriana não constavam na lista apresentada aos entrevistados.

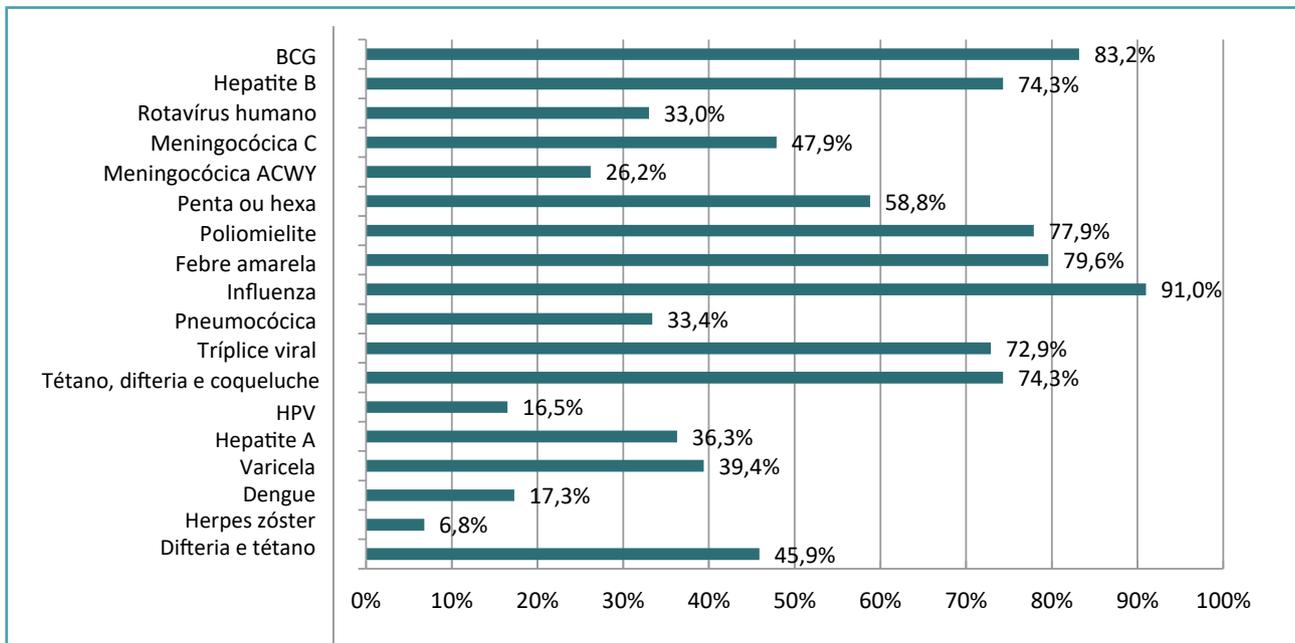
Quando perguntado aos adultos que vivem com diabetes sobre as vacinas que se lembravam terem recebido ao longo da vida, as melhores adesões foram identificadas para: influenza (91%), BCG recebida na infância (83,2%), seguidas de hepatite B e tríplice bacteriana (tétano, difteria e coqueluche), ambas com (74,3%), conforme o Quadro 2.

Já nas perguntas direcionadas aos cuidadores, as melhores adesões foram identificadas para: influenza (88,6%), BCG recebida na infância (79%), febre amarela (69,5%) e poliomielite (64,8%), conforme o Quadro 3.

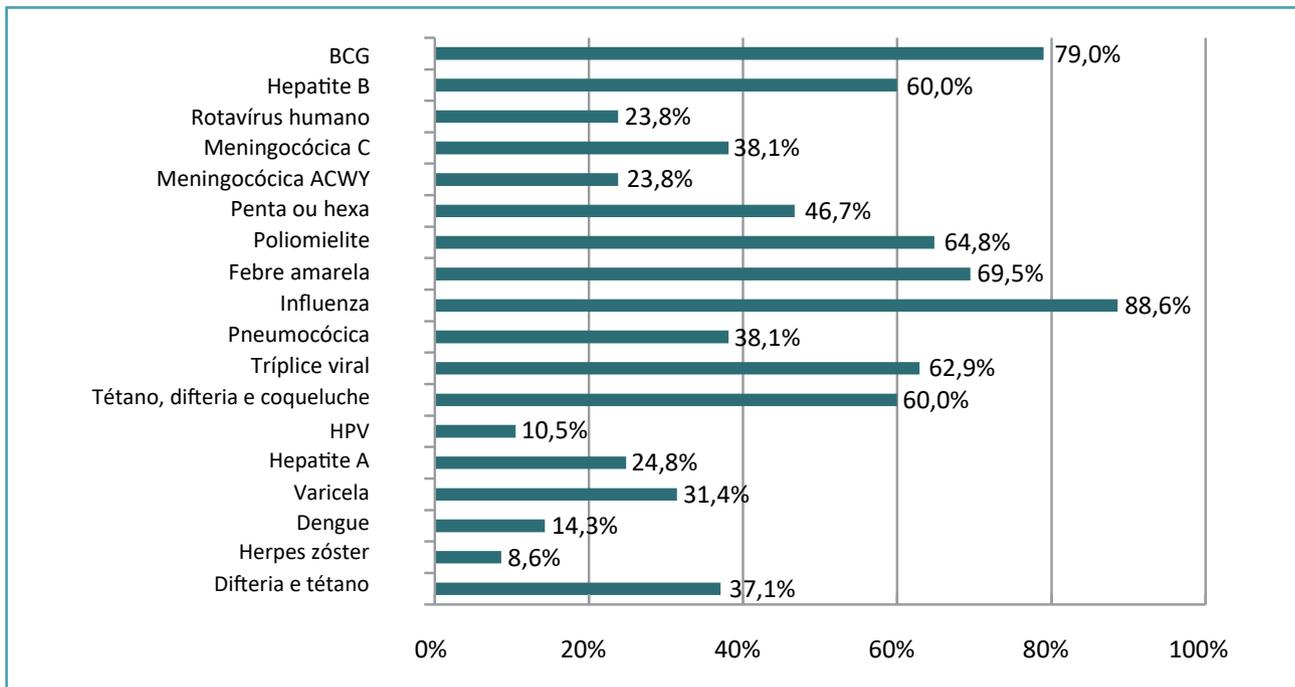
Quadro 1. Porcentagem de responsáveis por crianças que vivem com diabetes que responderam ter vacinado crianças sob a sua responsabilidade (por vacina listada).



Quadro 2. Porcentagem de adultos que vivem com diabetes que responderam ter se vacinado (por vacina listada).



Quadro 3. Porcentagem de cuidadores que responderam ter se vacinado (por vacina listada).



Em relação às vacinas especialmente recomendadas pelas sociedades brasileiras de Imunizações (SBIm) e de Diabetes (SBD) para adultos com diabetes, sem a inclusão do grupo de cuidadores, a porcentagem de pessoas que informaram ter recebido cada vacina foi de 92,1% para hepatite B; 91% para influenza; 33,4% para a pneumocócica; e 6,91% para a vacina herpes zóster (disponível apenas na rede privada).⁹

Com relação aos locais onde as pessoas se vacinam, 81,59% informam ir aos postos de saúde públicos; 2,71% à rede privada; e 13,56% tanto na rede privada como nos postos de saúde. Os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) foram citados somente por 2,14% das pessoas. Dado que chamou muita atenção foi que 93% das pessoas desconhecem sua existência.

Por último, foi questionado se consideram suficiente a comunicação relacionada às campanhas realizadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) por meio dos veículos de comunicação, para sua motivação para se vacinar: 53,57% dos respondentes sinalizaram que sim; 38% que não; e 8,6% não sabiam.

CONCLUSÃO

O levantamento realizado pela ADJ Diabetes Brasil mostra o desconhecimento das pessoas sobre o calendário de vacinação e a existência dos CRIE e, também, que os médicos não têm conversado sobre este tema com seus pacientes. Entendemos ser necessária uma melhor divulgação sobre o tema para a população em geral e para os médicos. 

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9 ed. Bruxelas; 2019. [acesso em 2021 jan 13]. Disponível em: <http://diabetesatlas.org>.
2. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci*. 2016; 351: 201-11. [acesso em 2021 abr 17]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002962915000270>.
3. American Diabetes Association. Introduction: Standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021 Jan;44 (Supplement 1):S1-S2. [acesso em 2021 abr 17]. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S1.
4. Sevin AM, Romeo C, Gagne B, Brown NV, Rodis JL. Factors influencing adults' immunization practices: a pilot survey study of a diverse, urban community in central Ohio. *BMC Public Health*. 2016; 16:424. [acesso em 2021 abr 17]. Disponível em <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-016-3107-9>.
5. Guzman-Holst A, DeAntonio R, Prado-Cohrs D, Juliao P. Barriers to vaccination in Latin America: A systematic literature review. *Vaccine*. 2020 jan;38(3):470-81. [acesso em 2021 abr 17]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1931477X>.
6. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, Mathieu C, van Genderen P, Beyer WEP, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine*. 2017; 35(38):5095-101. [acesso em 2021 abr 17]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807608/>.
7. Barone MTU, Harnik SB, de Luca PV, de Souza Lima BL, Wieselberg RJP, Ngongo B, et al. The impact of COVID-19 on people with diabetes in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Aug;166:108304. [acesso em 2021 abr 17]. Disponível em [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30556-8/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30556-8/fulltext).
8. Gregory JM, Slaughter JC, Duffus SH, Smith TJ, LeSturgeon LM, Jaser SS, et al. COVID-19 severity Is tripled in the diabetes community: A prospective analysis of the Pandemic's Impact in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44(2), 526-32. [acesso em 2021 jan 13]. Disponível em <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/12/01/dc20-2260>.
9. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário pacientes especiais. 2020/21. [acesso em 2021 abr 23]. Disponível em <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>.

Immunogenicity and safety of simplified vaccination schedules for the CYD-TDV dengue vaccine in healthy individuals aged 9-50 years (CYD65): A randomised, controlled, phase 2, non-inferiority study



Maria Angela Wanderley Rocha

Professora regente da disciplina Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Ciências Médicas (Universidade de Pernambuco/UPE). Coordenadora da Infectologia Pediátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz/UPE. Coordenadora do CRIE/PE. Membro da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais SBlm.

Referência: Zerbo O, Bartlett J, Goddard K, Fireman B, Lewis E, Klein NP. *Pediatrics*. 2019;144(1):e20183466.

Dengue é uma doença que continua sendo uma das principais preocupações de saúde pública global, com uma estimativa de 390 milhões de infecções pelo vírus ocorrendo em todo o mundo a cada ano.

Embora aconteça apenas em uma pequena proporção de casos, o desenvolvimento de dengue grave ou síndrome do choque da dengue se tornou uma das principais causas de hospitalização e morte nas áreas afetadas. A maior carga da doença é vista na América Latina, sudeste da Ásia e oeste do Pacífico.

Desde dezembro de 2015, a vacina dengue CYD-TDV (Dengvaxia, Sanofi Pasteur – Lyon, França) está licenciada para indivíduos soropositivos para a doença, com 9 anos de idade ou mais, no esquema de três doses. O presente estudo visou comparar a imunogenicidade desta vacina após a aplicação de apenas duas doses.

EVIDÊNCIAS ANTERIORES

Até o momento, estudos de eficácia (incluindo dois ensaios principais de fase 3 – CYD14 e CYD15) e imunogenicidade mostraram que três doses de CYD-TDV são imunogênicas e eficazes 28 dias após a vacinação, protegendo contra dengue grave e evitando o internamento hospitalar em indivíduos que tinham evidência de infecção anterior (soropositividade) na hora da aplicação. Foi observado maior risco de internamento hospitalar nos soronegativos para a doença antes da vacinação com CYD-TDV.

Os estudos dessa fase 3 indicaram que os níveis de titulação média geométrica (GMT) contra cada sorotipo, 28 dias após completar o esquema de duas doses, foi semelhante ou até superior para os participantes que eram soropositivos para dengue quando comparados com o grupo de três doses (contados os mesmos 28 dias após a última aplicação). Esses ensaios também mostraram que os anticorpos obtidos com apenas uma ou duas doses de CYD-TDV podem ser semelhantes ao resultado após três doses. Portanto, as respostas também podem ser suficientes para fornecer proteção, contudo, é desconhecido se a resposta dos anticorpos induzida por um número reduzido de doses de CYD-TDV persiste além de 28 dias após a vacinação.

VALOR AGREGADO AO ESTUDO

Os autores pretendiam confirmar observações anteriores a respeito da semelhança dos títulos de an-

ticorpos 28 dias após um esquema com redução do número de doses de CYD-TDV quando comparados com o regime licenciado antes de três doses. Também procuraram determinar se a resposta de anticorpos após uma ou duas doses persistiria até um ano na ausência de uma terceira dose.

MÉTODOS

Neste estudo randomizado, controlado, de fase 2, de não inferioridade (CYD65), foram recrutados 1.050 indivíduos saudáveis, com idade entre 9-50 anos, todos elegíveis e aleatoriamente designados para o estudo nas comunidades (três locais na Colômbia e três nas Filipinas).

A primeira fase, descrita aqui, foi realizada entre 2 de maio de 2016 e 20 de dezembro de 2018. A coleta de dados está em andamento, na segunda etapa do estudo.

Os participantes foram excluídos no caso de gravidez (ou potencial de), amamentação; relato ou suspeita de imunodeficiência congênita ou adquirida; planejar receber qualquer vacina dentro de quatro semanas após a aplicação experimental; já terem recebido: vacina experimental ou de outro tipo; terapia imunossupressora nos últimos seis meses; ou corticoterapia sistêmica de longo prazo nos últimos três meses.

Durante a condução do estudo, uma reanálise de dados anteriores de eficácia revelou que, embora as taxas de dengue grave e de internamento hospitalar entre participantes soropositivos para dengue tenham sido cerca de 80% mais baixas nas pessoas que receberam a vacina do que naqueles do grupo placebo, houve maior risco em participantes que eram soronegativos antes da vacinação com CYD-TDV. Com isso, o Comitê Independente de Monitoramento desse estudo recomendou que apenas participantes soropositivos para dengue recebam a vacina.

Assim, o protocolo do estudo foi alterado, no dia 12 de dezembro de 2017. Neste momento, todos os participantes tinham sido inscritos e os esquemas de vacinação primária foram completados. Participantes soronegativos em linha de base poderiam continuar no estudo apenas para o acompanhamento de *end-points* de segurança e a imunogenicidade. Principais análises (coprimárias e algumas secundárias) foram restritas para os soropositivos no início do estudo. O objetivo principal foi alterado para incluir um ponto de tempo de durabilidade em um ano, e a análise de não inferioridade do esquema de dose única versus esquema de três doses tornou-se um objetivo exploratório.

No geral, 117 participantes interromperam o estudo. De 993 participantes no conjunto de dados de análise completa, 860 (87%) testaram soropositivos para dengue no início do estudo, com proporções semelhantes entre os grupos.

No primeiro estágio do estudo, foram avaliadas a imunogenicidade e a segurança da CYD-TDV administrada com esquemas de vacinação primária de uma, duas ou três doses. Na segunda fase, a avaliação incluiu uma dose de reforço um ou dois anos depois.

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em três grupos (1:1:1), usando um método de bloco permutado com estratificação por local e faixa etária dependente (9-11, 12-17, 18-39 e 40-50 anos), para receber a vacina em intervalos de seis meses (0-6 e 12):

- Grupo de três doses: três doses de CYD-TDV.
- Grupo de duas doses: uma dose de placebo no dia 0 e duas doses de CYD-TDV nos meses 6 e 12.
- Grupo de uma dose: duas doses de placebo no dia 0 e mês 6 e uma dose de CYD-TDV no mês 12.

GMTs de anticorpos neutralizantes contra cada sorotipo do vírus da dengue foram solicitados aos 28 dias e um ano após a última injeção da vacina de cada

esquema. Os títulos de anticorpos neutralizantes da dengue foram medidos com um PRNT50 (Sanofi Pasteur Global Clinical Immunology, Swiftwater, PA, EUA).

A segurança foi avaliada em todos os participantes que receberam pelo menos uma injeção do medicamento do estudo, independentemente do estado sorológico.

O perfil de segurança de CYD-TDV foi avaliado após cada injeção para todos os participantes que foram mantidos sob observação para monitorar a ocorrência e a natureza de qualquer evento adverso no intervalo de 30 minutos após a injeção; reações observadas no local da injeção (dor, eritema e inchaço) em até sete dias após a injeção; e reações sistêmicas (febre, dor de cabeça, mal-estar, mialgia e astenia, etc.) nos 14 dias posteriores à injeção.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a não inferioridade dos esquemas de dose única e de dose dupla versus o esquema de três doses em relação aos anticorpos neutralizantes para cada sorotipo do vírus da dengue 28 dias e um ano após a última aplicação de cada esquema.

RESULTADOS

Entre os participantes soropositivos para dengue em linha de base e elegíveis para inclusão no protocolo por população de análise (265 no grupo de três doses; 272 no de duas doses; e 270 no de uma dose) a resposta imune induzida pelo esquema de duas doses não foi inferior ao esquema de três doses para cada sorotipo da doença, medidos por GMRs (médias geométricas) entre os dois grupos 28 dias e um ano após a terceira injeção. Assim, ambos os objetivos coprimários foram alcançados.

A não inferioridade do esquema de duas doses em relação ao esquema de três doses foi demonstrada: limite inferior dos dois lados IC de 95% maior que

0,5 (ou seja, o log₁₀ da diferença deve estar acima de $-0 \cdot 301$) para todos os quatro sorotipos de dengue em ambos os pontos de tempo de 28 dias e um ano após a última dose.

A superioridade da resposta de anticorpos no grupo de duas doses versus grupo de três doses foi avaliada como um objetivo secundário e não foi demonstrada para nenhum sorotipo em 28 dias ou um ano após a última dose, com os limites inferiores do IC de 95% bilateral abaixo de 1 para todos os quatro sorotipos em ambos pontos de tempo.

No grupo de três doses, entre os participantes soropositivos para dengue em linha de base, os títulos de anticorpos neutralizantes para cada sorotipo de dengue permaneceram semelhantes entre a segunda e a terceira dose (sobreposição de ICs de 95% entre 28 dias após a segunda injeção e 28 dias após a terceira injeção). Tendências similares nos títulos de anticorpos e GMRs foram observados após a primeira e a segunda aplicação da vacina no grupo de duas doses.

GMTs de anticorpos neutralizantes aumentaram pouco a pouco até 28 dias após a última injeção para cada sorotipo, sendo globalmente semelhantes nos três grupos.

Um ano após a última injeção, GMTs diminuíram para todos os sorotipos nos três grupos em comparação com os valores de 28 dias após a última injeção. No grupo de dose única, a diminuição foi ligeiramente maior, em particular para o sorotipo 3. No entanto, os títulos permaneceram mais altos do que em linha de base um ano após a última injeção em todos os grupos, particularmente para os sorotipos 1 e 2.

Foi observada uma tendência de títulos de anticorpos maiores nas faixas etárias dos mais velhos (≥ 18 anos) do que nas de mais jovens (9-11 e 12-17 anos), nos três esquemas vacinais, em todos os pontos temporais.

No grupo de dose única também foi observada uma tendência semelhante entre os estratos de idade,

como nos outros dois grupos, para os sorotipos 1 e 2. No entanto, os GMTs para os tipos 3 e 4 alcançaram níveis similares tanto na faixa etária de 9-11 anos como nas idades mais avançadas aos 28 dias após a última injeção, com uma diminuição mais rápida um ano após a última aplicação da vacina do que foi visto nos outros grupos de tratamento.

O perfil de reatogenicidade de CYD-TDV foi semelhante em todos os três grupos. A reação no local da injeção (a maioria de grau 1 de intensidade) foi a mais informada nos primeiros sete dias após vacina ou placebo em todos os grupos, sendo a dor local a mais comum.

As principais reações sistêmicas nos primeiros 14 dias após qualquer injeção foram, em ordem decrescente de frequência: dor de cabeça, mal-estar, mialgia e astenia, e muitas das reações sistêmicas de grau 1 ou 2 de intensidade.

Nove eventos adversos não graves de interesse especial (sobretudo reações alérgicas, como erupção na pele e prurido) ocorreram dentro dos sete dias posteriores à injeção, com frequência semelhante entre os grupos de estudo.

Três participantes no grupo de duas doses apresentaram eventos adversos imediatos, reação dentro de 30 minutos após a injeção (dois tiveram sintomas gastrointestinais e um teve sonolência), com resolução espontânea em dois dias.

Dois participantes morreram durante o estudo, um no grupo de duas doses (devido a ferimentos por arma de fogo) e um no de dose única (devido a enfarte do miocárdio), nenhum foi relacionado ao estudo da vacinação.

Em todos os grupos não foram relatados e relacionados à vacinação do estudo eventos adversos graves ou hospitalização por dengue virologicamente confirmada.

CONCLUSÃO E DISCUSSÃO

- As respostas imunes em 28 dias e um ano após um esquema de duas doses de CYD-TDV não foi inferior àquelas com um esquema de três doses em participantes que eram soropositivos para dengue no início do estudo. Achado que é consistente com os resultados de eficácia em estudos anteriores.
- Os resultados deste estudo também forneceram evidências da persistência de anticorpos, no esquema de duas doses até um ano após a última injeção com títulos restantes acima da linha de base, porém menores do que com 28 dias após a última injeção.
- Foram observadas respostas de anticorpos específicas para sorotipos, semelhantes ou superiores, 28 dias após uma dose de CYD-TDV, com GMRs similares em relação à linha de base do que o observado no mesmo período de um esquema de três doses, embora tenha sido observada maior diminuição em GMTs no grupo de dose única do que no grupo de três doses um ano após a última injeção.
- Em participantes que eram soronegativos para dengue no início do estudo, a tendência dos GMTs foi aumentar a cada dose da vacina, embora os níveis tenham permanecido menores do que aqueles dos participantes soropositivos, de acordo com observações anteriores.
- Entre os participantes soropositivos, quando analisados por faixa etária, a tendência dos GMTs foi diminuir em grupos mais jovens (9-11 e 12-17 anos) do que nos mais velhos (≥ 18 anos) em todos os pontos temporais para os grupos de três e de duas doses. Esta observação de títulos crescentes com o aumento da idade pode refletir, em países endêmicos, uma chance maior de exposição anterior à dengue com a idade ou pode estar relacionada às diferenças na natureza da resposta imune induzida entre indivíduos de diversas idades devido à extensão do número de vezes que esteve exposto ao longo do tempo e, potencialmente, à natureza dessa exposição (ou seja, a diferentes sorotipos circulando). Além disso, a randomização pode ter mitigado os efeitos de qualquer potencial de se expor antes a outros flavivírus entre os participantes e alguma reatividade cruzada resultante ou reatividade não específica pode ter ocorrido, não sendo diferenciada pelo ensaio PRNT.
- É necessária uma melhor análise dos dados por número de exposições anteriores de dengue, exposição anterior a um único sorotipo versus exposição anterior a vários sorotipos. As análises por faixa etária foram insuficientes, portanto devem ser interpretadas com cautela.
- Este estudo não foi projetado para medir a eficácia da vacina. Embora se tenha observado respostas semelhantes de anticorpos um ano após os esquemas de duas e três doses, não se pode tirar conclusões sobre os efeitos protetores de reduzir o número de aplicações. Ademais, este estudo começou antes do sinal de segurança em indivíduos soronegativos, levando a uma alteração do protocolo e a consequente redução no número de participantes incluídos para análise dos objetivos secundários e teste de superioridade, ou seja, restrito apenas àqueles que eram soropositivos para dengue no início do estudo. No entanto, o impacto

desta alteração do protocolo foi limitado porque, ainda assim, se alcançou o tamanho da amostra necessária com os participantes que atenderam a esse critério.

- Títulos mais baixos não corresponderam à baixa eficácia da vacina e um correlato imune absoluto de proteção não pôde ser identificado. Esta observação e a descoberta de que altos títulos de anticorpos neutralizantes para sorotipos não foram necessariamente associados a maior eficácia da vacina para o mesmo sorotipo específico, sugerindo que outros marcadores de resposta imune podem mediar o efeito da vacina sobre os resultados da dengue.
- Os resultados deste estudo associados às observações de trabalhos anteriores entre altos títulos de

PRNT50 (anticorpos neutralizantes) do vírus da dengue e proteção contra dengue sintomática indicam que um esquema de duas doses pode ser uma alternativa para o esquema licenciado de três doses em indivíduos com idade de 9 anos ou mais, soropositivos para dengue no momento da vacinação.

- Um esquema de vacinação CYD-TDV com um número reduzido de doses teria várias vantagens, particularmente em áreas com poucos recursos pela redução da carga logística e custos associados, assim como propiciando melhor adesão ao esquema, levando a uma melhor cobertura da vacina. Além disso, os títulos observados após apenas uma dose na população soropositiva sugere que esta vacina pode ser usada em cenários de surto, quando é necessária uma resposta protetora imediata.



Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE): O que são e como utilizá-los



Sônia Maria de Faria

Infectologista pediatra.
Membro do Departamento Científico de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (2019-2021). Médica responsável pelo CRIE de Santa Catarina.

Os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) são unidades de vacinação pública, vinculados ao Programa Nacional de Imunizações (PNI). Disponibilizam vacinas e imunoglobulinas para indivíduos que necessitam destes produtos especiais. A implantação dos CRIE no Brasil teve início em 1993 e, atualmente, são mais de 50 unidades no país (no mínimo uma por estado).* Santa Catarina possui um único CRIE, situado em Florianópolis, onde atuo como médica desde sua implantação em 1994.

O funcionamento e operacionalização dos CRIE seguem a portaria n. 48, de 28 de julho de 2004, da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, contemplando os seguintes objetivos principais desses centros:

I. Facilitar o acesso da população, em especial dos portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida e de outras condições especiais de morbidade ou exposição a situações de risco, aos imunobiológicos especiais para prevenção das doenças que são objeto do PNI.

II. Garantir os mecanismos necessários para investigação, acompanhamento e elucidação dos casos de eventos adversos graves e/ou inusitados associados às aplicações de imunobiológicos.

*A relação das unidades dos CRIE por estado e respectivos endereços está disponível no site da SBIm: <https://familia.sbim.org.br/onde-se-vacinar>

Os CRIE ainda possibilitam a realização de estudos, atividades de ensino e pesquisas científicas relacionadas a vacinas.

O Quadro 1 apresenta os imunobiológicos disponibilizados nos CRIE. As indicações com os critérios de elegibilidade para o uso de cada um deles constam na 5ª edição do manual dos CRIE, de 2019.

Quadro 1. Imunobiológicos disponibilizados nos CRIE.

Vacina adsorvida difteria e tétano infantil (dupla infantil – DT)
Vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> acelular infantil (DTPa)
Vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> acelular adulto (dTpa)
Vacina <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (conjugada) (Hib)
Vacina hepatite A (HA)
Vacina hepatite B recombinante (HB) e imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB)
Vacina HPV quadrivalente (6,11,16 e 18)
Imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR)
Vacina influenza inativada (INF)
Vacinas meningocócicas conjugadas C (Meningo C) e ACWY (MenACWY)
Vacinas pneumocócicas polissacarídica (VPP23) e conjugadas (VPC10 e VPC13)
Vacina poliomielite 1, 2 e 3 inativada (VIP)
Vacina varicela (VZ) e imunoglobulina humana antivariçela-zóster (IGHVZ)
Vacina penta acelular e vacina hexa acelular

Fonte: Manual dos CRIE, 5 ed, 2019 (modificado)

As indicações e inclusão de novos imunobiológicos nos CRIE são periodicamente revisadas e atualizadas. Neste ano, por exemplo, o PNI passou a disponibilizar a vacina penta acelular (vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis* acelular, VIP [inativada] e *Haemophilus influenzae* tipo b [conjugada]) e a vacina hexa acelular (vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis* acelular, VIP (inativada), *Haemophilus influenzae* tipo b (conjugada) e a hepatite B (recombinante) nos CRIE.

O uso destas vacinas combinadas traz benefícios, como a facilidade de administração, redução da dor associada a múltiplas injeções e redução de custos. As indicações das vacinas penta acelular e hexa acelular nos CRIE são as mesmas definidas para vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* acelular infantil (DTPa), sendo especialmente indicadas para recém-nascidos prematuros extremos (menor de 1.000 g ou 31 semanas de gestação).

A liberação de imunobiológicos pelos CRIE está condicionada à prescrição do produto com indicação médica de acordo com as normas vigentes. Uma vez autorizados por profissionais responsáveis pelo CRIE, podem ser aplicados no próprio centro ou em outros locais. Quando a solicitação tem origem em municípios distintos daquele onde se localiza o CRIE, os imunobiológicos são disponibilizados através da Rede de Frio Estadual para as Regionais de Saúde e, assim, distribuídos de forma nominal a cada indivíduo nos municípios onde residem. Em outras situações, também podem ser transportados para hospitais e maternidades para atender pacientes hospitalizados.

O maior desafio em relação aos CRIE continua sendo torná-los conhecidos e de fácil acesso, tanto para a população que os utiliza quanto para os médicos que assistem esta população. A despeito de inúmeras estratégias utilizadas para divulgação dos CRIE e suas finalidades, os mesmos ainda são subutilizados. Este texto é mais uma alternativa de divulgá-los, bem como informar sobre seu funcionamento, visando atrair e beneficiar a população que necessita de imunobiológicos especiais.



OBRAS CONSULTADAS

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. 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. 174 p.: il. [acesso em 2021 mar 17]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Portaria n. 48, de 28 de julho de 2004. Institui diretrizes gerais para funcionamento dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais - CRIE, define as competências da Secretária de Vigilância em Saúde, dos Estados, Distrito Federal e CRIE e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, n. 145, Seção 1, 29 jul. 2004. [acesso em 2021 mar 17]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2004/prt0048_28_07_2004.html
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. INFORME TÉCNICO VACINA PENTA ACELULAR (Adsorvida Difteria, Tétano, *Pertussis* (acelular), Poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) e *Haemophilus influenzae b* (conjugada) - DTPa/VIP/Hib E VACINA HEXA ACELULAR (Adsorvida Difteria, Tétano, *Pertussis* (acelular), Poliomielite 1, 2 e 3 (inativada), *Haemophilus influenzae* tipo B (conjugada) e Hepatite B (recombinante) - DTPa/VIP/Hib/HB. [acesso em 2021 mar 17]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/informe-incorporacao-penta-hexa-acelulares-210104.pdf>

Vacinação contra a influenza em tempos de pandemia da COVID-19

Destaques da Nota Técnica SBIIm - Vacinas influenza no Brasil em 2021

Pessoas de todas as idades são suscetíveis à infecção pelo vírus influenza, mas alguns grupos estão mais propensos a desenvolver as formas graves da doença. Nesse sentido, destacam-se as gestantes, puérperas, adultos com mais de 60 anos, crianças com menos de 6 anos e indivíduos que apresentam doenças crônicas, especialmente cardiorrespiratórias, obesidade (IMC \geq 40), diabetes, síndrome de Down e imunossupressão.

Além dos impactos pessoal e social, um artigo publicado em 2007 avaliou o enorme impacto financeiro da gripe nos Estados Unidos em 2003. Embora os custos de hospitalização contribuam de forma importante, a perda de produtividade por falta de dias de trabalho e a perda de vidas constituem a maior parte do fardo econômico da gripe, sendo estimados naquele ano em 87,1 bilhões de dólares. A todos os desafios impostos pela influenza, somou-se, a partir de 2020, a necessidade de controlar a COVID-19, responsável por uma pandemia que já matou milhões de pessoas e que vem exercendo grande pressão em âmbito global aos serviços de saúde. Neste cenário, as vacinas influenza podem não só prevenir a doença a que se destinam como diminuir o número de pessoas que procurarão as unidades de saúde com sintomas semelhantes aos da COVID-19. É importante salientar que a possibilidade de mais uma ameaça global por um novo vírus influenza não pode ser descartada. Os sistemas de vigilância precisam estar sensíveis para detectar precocemente qualquer risco potencial e deflagrar medidas de controle rápidas e eficientes para que o impacto de um novo vírus não seja tão devastador quanto o do SARS-CoV-2.

CEPAS DAS VACINAS INFLUENZA 2021 NO HEMISFÉRIO SUL

Em relação a 2020, houve alteração nas duas cepas de Influenza A e manutenção das cepas de Influenza B.

Hemisfério Sul: cepas recomendadas para a vacina trivalente	
2020	2021
A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09	A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09
A/South Australia/34/2019 (H3N2)	A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)
B/Washington/02/2019 (linhagem B/Victoria)	B/Washington/02/2019 (linhagem B/Victoria)
Hemisfério Sul: cepa B adicional da vacina quadrivalente	
B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata)	B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata)
Destaques em negrito indicam cepas alteradas	

INFLUENZA OU COVID

Este ano, a campanha nacional de vacinação contra a influenza coincide com a aplicação das duas doses contra a COVID-19.

A proteção para COVID deve ser enfatizada no grupo prioritário para a influenza que ainda não vacinou contra o novo coronavírus. Nesta situação, deve-se agendar a aplicação da influenza, respeitando o intervalo mínimo de 14 dias entre as aplicações dos dois tipos de vacina.

Além disso, todas as medidas de prevenção à transmissão da COVID-19 nas ações de vacinação contra influenza deverão ser adotadas.



LEITURAS RECOMENDADAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Informe Técnico: 22ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília, 2020. [acesso 2021 abr 29]. Disponível em <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/20/Boletim-epidemiologico-SVS-38-2-interativo.pdf>
2. SBIm. Nota Técnica SBIm. Vacinas influenza no Brasil em 2021. 08/04/2021. [acesso 2021 abr 29]. Disponível em <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nt-vacinas-influenza-brasil-2021-v2.pdf>.

CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO SBIm ADULTO

Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2021/2022



Os comentários devem ser consultados.

Para recomendações de vacinação para gestantes, consulte o *Calendário de vacinação SBIm gestante*.VACINAS COVID-19 – Acesse os dados atualizados sobre a disponibilidade de vacinas e os grupos contemplados pelo PNI em: sbim.org.br/covid-19

Vacinas	Esquemas e recomendações	Comentários	DISPONIBILIZAÇÃO DAS VACINAS	
			Gratuitas nas UBS*	Clínicas privadas de vacinação
Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)	<ul style="list-style-type: none"> • Duas doses acima de 1 ano de idade, com intervalo mínimo de um mês entre elas. • Para adultos com esquema completo, não há evidências que justifiquem uma terceira dose como rotina, podendo ser considerada em situações de risco epidemiológico, como surtos de caxumba e/ou sarampo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Para gestantes: consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>. • O uso em imunodeprimidos deve ser avaliado pelo médico (consulte os <i>Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais</i>). 	SIM, duas doses até 29 anos; uma dose entre 30 e 59 anos	SIM
Hepatites A, B ou A e B	Hepatite A: duas doses, no esquema 0 - 6 meses.	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos não vacinados anteriormente e suscetíveis devem ser vacinados para as hepatites A e B. • A vacina combinada para as hepatites A e B é uma opção e pode substituir a vacinação isolada para as hepatites A e B. • Para gestantes: consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>. 	NÃO	SIM
	Hepatite B: três doses, no esquema 0 - 1 - 6 meses.		SIM	SIM
	Hepatite A e B: três doses, no esquema 0 - 1 - 6 meses.		NÃO	SIM
HPV	Três doses: 0 - 1 a 2 - 6 meses.	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos mesmo que previamente infectados podem ser vacinados. • Para gestantes: consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>. 	NÃO	SIM
Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (difteria, tétano e coqueluche) – dTpa ou dTpa-VIP Dupla adulto (difteria e tétano) – dT	<p>Atualizar dTpa independente de intervalo prévio com dT ou TT.</p> <p>Com esquema de vacinação básico completo: reforço com dTpa a cada dez anos.</p> <p>Com esquema de vacinação básico incompleto: uma dose de dTpa a qualquer momento e completar a vacinação básica com dT (dupla bacteriana do tipo adulto) de forma a totalizar três doses de vacina contendo o componente tetânico.</p> <p>Não vacinados e/ou histórico vacinal desconhecido: uma dose de dTpa e duas doses de dT no esquema 0 - 2 - 4 a 8 meses.</p> <p>Para indivíduos que pretendem viajar para países nos quais a poliomielite é endêmica: recomenda-se a vacina dTpa combinada à pólio inativada (dTpa-VIP). A dTpa-VIP pode substituir a dTpa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A dTpa está recomendada mesmo para aqueles que tiveram a coqueluche, já que a proteção conferida pela infecção não é permanente. • O uso da vacina dTpa, em substituição à dT, objetiva, além da proteção individual, a redução da transmissão da <i>Bordetella pertussis</i>, principalmente para suscetíveis com alto risco de complicações, como os lactentes. • Considerar antecipar reforço com dTpa para cinco anos após a última dose de vacina contendo o componente <i>pertussis</i> em adultos contactantes de lactentes. • Para gestantes: consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>. 	SIM, dT e dTpa para gestantes, puérperas e profissionais da saúde	SIM dTpa e dTpa-VIP
Varicela (catapora)	Para suscetíveis: duas doses com intervalo de um a dois meses.	<ul style="list-style-type: none"> • Para gestantes: consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>. • O uso em imunodeprimidos deve ser avaliado pelo médico (consulte os <i>Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais</i>). 	NÃO	SIM

Influenza (gripe)	Dose única anual.	<ul style="list-style-type: none"> Desde que disponível, a vacina influenza 4V é preferível à vacina influenza 3V, por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilizar a vacina 3V. Para gestantes: consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>. 	SIM, 3V para adultos pertencentes a grupos de risco	SIM, 3V e 4V
Meningocócicas conjugadas ACWY/C	Uma dose. A indicação da vacina, assim como a necessidade de reforços, dependerão da situação epidemiológica.	<ul style="list-style-type: none"> Na indisponibilidade da vacina meningocócica conjugada ACWY, substituir pela vacina meningocócica C conjugada. Para gestantes: consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>. 	NÃO	SIM
Meningocócica B	<ul style="list-style-type: none"> A indicação dependerá da situação epidemiológica. Duas doses com intervalo de um a dois meses. Não se conhece a duração da proteção conferida e, conseqüentemente, a necessidade de dose(s) de reforço. 	<ul style="list-style-type: none"> Em grupos de alto risco: portadores de asplenia anatômica ou funcional, deficiência de complemento ou pessoas em uso de biológicos que interferem na via do complemento é recomendada uma dose de reforço um ano após o fim do esquema de doses básico para cada faixa etária e revacinar a cada três anos. Licenciada até os 50 anos de idade. O uso acima dessa idade é <i>off label</i>. Para gestantes: consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>. 	NÃO	SIM
Febre amarela	Dose única. Não há consenso sobre a duração da proteção conferida pela vacina. De acordo com o risco epidemiológico, uma segunda dose pode ser considerada pela possibilidade de falha vacinal.	<ul style="list-style-type: none"> É contraindicada em nutrízes até que o bebê complete 6 meses; se a vacinação não puder ser evitada, suspender o aleitamento materno por dez dias. O uso em imunodeprimidos e gestantes deve ser avaliado pelo médico (consulte os <i>Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais</i> e/ou <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>). 	SIM	SIM
Pneumocócicas	A vacinação entre 50-59 anos com VPC13 fica a critério médico.	<ul style="list-style-type: none"> Esquema sequencial de VPC13 e VPP23 é recomendado rotineiramente para indivíduos com 60 anos ou mais (consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm idoso</i>). Esquema sequencial de VPC13 e VPP23 é recomendado para indivíduos portadores de algumas comorbidades (consulte os <i>Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais</i>). Para gestantes: consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>. 	NÃO	SIM
Herpes zóster	Uma dose. Licenciada a partir dos 50 anos, ficando a critério médico sua recomendação a partir dessa idade.	<ul style="list-style-type: none"> Recomendada para indivíduos a partir de 60 anos de idade (consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm idoso</i>), mesmo para aqueles que já desenvolveram a doença. Nesses casos, aguardar o intervalo de um ano, entre o quadro agudo e a aplicação da vacina. Em caso de pacientes com história de herpes zóster oftálmico, ainda não existem dados suficientes para indicar ou contraindicar a vacina. O uso em imunodeprimidos deve ser avaliado pelo médico (consulte os <i>Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais</i>). Para gestantes: consulte o <i>Calendário de vacinação SBIm gestante</i>. 	NÃO	SIM
Dengue	<ul style="list-style-type: none"> Licenciada para adultos até 45 anos. Recomendada apenas para adultos soropositivos. Esquema de três doses com intervalo de seis meses (0 - 6 - 12 meses). 	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicada para adultos soronegativos, imunodeprimidos, gestantes e nutrízes. 	NÃO	SIM

11/05/2021 • Sempre que possível, preferir vacinas combinadas • Sempre que possível, considerar aplicações simultâneas na mesma visita • Qualquer dose não administrada na idade recomendada deve ser aplicada na visita subsequente • Eventos adversos significativos devem ser notificados às autoridades competentes.

Algumas vacinas podem estar especialmente recomendadas para pacientes portadores de comorbidades ou em outra situação especial. Consulte os *Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais*.

* UBS – Unidades Básicas de Saúde

Respondidas por:
Diretoria da SBlm

Coordenação:
Flávia Bravo, presidente da Comissão de
Informação e Orientação da SBlm Nacional.

O que é uma autorização da Anvisa para uso emergencial?

R.: É a aprovação deste órgão regulatório para que um produto possa ser usado, de modo excepcional, em uma emergência, para diagnosticar, tratar ou prevenir doenças graves ou fatais, quando não houver alternativas adequadas disponíveis e já licenciadas.

Essa aprovação não permite a comercialização do produto, que deve ser usado com indicações específicas até receber a licença definitiva da Anvisa.

Quais e como são as vacinas COVID-19 em estudo ou já em utilização?

R.: Várias são as tecnologias aplicadas nas vacinas que estão em desenvolvimento e/ou já em uso ao redor do mundo. Todas se dirigem contra a proteína S (de *Spike*: espícula, em português), que é responsável pela adesão do SARS-CoV-2 às nossas células, com consequente invasão e infecção.

De acordo com as plataformas tecnológicas utilizadas, podemos dividi-las em categorias, como vacinas: a) de vírus inteiros, atenuados ou inativados (por exemplo, Coronavac); b) genéticas, de RNA mensageiro (mRNA) ou DNA (por exemplo, Pfizer-BioNTech e Moderna); c) baseadas em vetores replicantes ou não replicantes (por exemplo, Oxford-AstraZeneca, Janssen, Sputnik V); d) de subunidades baseadas em proteína do vírus (por exemplo, Novavax); e) de partículas semelhantes ao vírus (VLP). Qualquer que seja a plataforma, o objetivo é a produção de anticorpos que neutralizam a proteína S. Dessas, já se encontram em uso as vacinas de mRNA, as de vetores não replicantes e as de vírus inteiros inativados. No Brasil estão aprovadas para uso emergencial ou já registradas as vacinas Oxford-AstraZeneca/Fiocruz, Sinovac/Butantan (Coronavac), Pfizer-BioNTech e Janssen.

O que significa “eficácia” e como entender estes percentuais de eficácia das vacinas COVID?

R.: A eficácia é a capacidade de uma vacina em prevenir determinada doença. Ela precisa ser demonstrada por grandes estudos clínicos, que seguem, com rigor, regras já estabelecidas nos meios científicos e são avaliados por outros cientistas e órgãos regulatórios para verificar a robustez dos resultados e das conclusões apresentadas. As vacinas só poderão ser aprovadas para aplicação na população em geral ao comprovar a segurança e a eficácia pretendidas.

Estes estudos verificam em qual magnitude as vacinas reduziram a chance de a pessoa desenvolver a doença, em comparação com não vacinados.

As vacinas que foram aprovadas para uso emergencial ou registradas no Brasil conseguiram comprovar a segurança e a eficácia dentro das regras estabelecidas e de acordo com o parâmetro estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Quando se diz que a vacina Coronovac, por exemplo, tem 50,4% de eficácia geral, significa dizer que o risco de adoecer com qualquer gravidade pela COVID-19 é 50,4% menor. Para a vacina de Oxford, esse percentual é de 70% e com a da Pfizer é de 95%. Importante salientar que todas demonstraram eficácia muito alta para os casos mais graves da doença, evitando mortes.

O que já se sabe a respeito da segurança das vacinas COVID-19?

R.: No geral, as vacinas que vêm sendo aprovadas ao redor do mundo apresentaram bom perfil de segurança. A maioria dos registros é de casos leves a moderados, se resolvendo em poucos dias e raros casos de eventos adversos graves são relatados.

Entretanto, estamos falando de novas vacinas para uma doença que vem apresentando um comportamento muito peculiar, com estudos pré-aprovação mais curtos, com menor tempo de observação. Assim, eventos inesperados poderão ser registrados e cabe à vigilância exercer um acompanhamento rigoroso. Não podemos esquecer que eventuais riscos de raros eventos adversos graves pós-vacinais são muito menores do que aquele de adoecer com COVID-19 com todas as suas possíveis consequências.

As quatro vacinas já aprovadas no Brasil apresentam um perfil de segurança semelhante ao das outras que utilizamos há anos. Elas não causam efeitos colaterais importantes na maioria das pessoas que as recebem.

Os eventos mais comuns são dor no local da injeção e febre. Outros sintomas menos comuns são cansaço, mialgia e dor de cabeça, que cessam em poucos dias.

Embora fenômeno de hipersensibilidade imediata grave (anafilaxia) possa ocorrer após qualquer vacina, foram muito poucos os casos registrados até o momento no Brasil. Reações alérgicas são incomuns, mas podem ocorrer após qualquer vacina, sendo essencial que a aplicação se dê em locais capacitados para detectar os primeiros sinais e prestar pronto atendimento.

Quando será a minha vez de ser vacinado contra a COVID-19?

R.: Como atualmente o fornecimento da vacina COVID-19 no Brasil e em todos os países é limitado, o Ministério da Saúde estabeleceu um plano em que os grupos serão progressivamente vacinados conforme aumentar a disponibilidade de vacinas.

De início serão vacinados aqueles mais suscetíveis a desenvolver quadros graves, internação e evolução para óbito, bem como os profissionais da saúde envolvidos no atendimento de doentes com COVID-19, reduzindo assim, além da mortalidade, o número de casos que precisam de atendimento médico, o que desafogará o sistema de saúde, que poderá atender menos pacientes e evitar mais mortes.

Cada estado e município brasileiro, de acordo com as recomendações federais, executarão a vacinação em seus âmbitos e estabelecerão seus calendários e a progressão para mais grupos populacionais de acordo com suas realidades epidemiológicas e de disponibilidade de doses de vacinas.

O objetivo final é que todos possam ser vacinados, mas para isso precisaremos de grandes quantidades dos imunobiológicos. Quanto maior o suprimento de vacinas, mais grupos serão adicionados.

O que faço para me proteger até que tenha tomado a vacina?

R.: Para se proteger, siga estas recomendações:

- Use máscara sobre o nariz e a boca e não coloque as mãos na frente da máscara.
- Fique a pelo menos um metro e meio de distância das outras pessoas.
- Evite multidões e aglomerações.
- Evite espaços mal ventilados.
- Lave as mãos frequentemente, ou use álcool em gel a 70^o.
- Não saia de casa se estiver com algum sintoma respiratório e não visite ninguém que esteja com algum sintoma desse tipo.
- Proteja seus idosos e cuide para não levar infecções para suas casas. 

Desafios na criação de imunidade de rebanho à infecção por SARS-CoV-2 por vacinação em massa

Por Robério Dias Leite
Prof. Adjunto de Pediatria da Faculdade
de Medicina da Universidade
Federal do Ceará.

Referência: Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet*. 2020; 396 (10263): 1614-1616. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32318-7.

Os autores deste artigo trazem reflexões fundamentais para a tomada de decisões acerca das estratégias possíveis para que se alcance imunidade coletiva através da vacinação contra a COVID-19. Partem da informação de que as evidências preliminares sugerem diminuição dos títulos de anticorpos naqueles que se recuperaram da infecção por SARS-CoV-2. Além disso, os dados sobre outros coronavírus indicam que a imunidade ao SARS-CoV-2 pode ter vida curta, talvez de 12 a 18 meses de duração. Não se sabe até o momento se a infecção passada prevenirá COVID-19 grave na reexposição ao vírus.

À medida que os suprimentos de vacinas COVID-19 vão se tornando disponíveis, os governos têm planos para a distribuição do imunobiológico, geralmente priorizando os profissionais de saúde da linha de frente, trabalhadores em serviços essenciais, idosos e indivíduos com condições de saúde com maior predisposição às complicações desta doença. No entanto, há menos clareza sobre a principal prioridade da vacinação em massa no curto prazo: minimizar diretamente a mortalidade anual ou maximizar o número médio de anos de vida ganhos por indivíduo que recebe a vacina, por exemplo.

A quantidade de vacinas necessárias anualmente em cada país para obtenção de imunidade coletiva capaz de bloquear a transmissão da SARS-CoV-2 e o tempo necessário para atingir este objetivo requerem cálculos com suposições claramente definidas. É provável que a disponibilidade aumentará apenas de modo gradual, conforme a capacidade de fabricação ao longo de 12-24 meses após o licenciamento. Sendo assim, o impacto da vacinação na transmissão do SARS-

-CoV-2 começará lentamente e aumentará ao longo de alguns anos, até atingir os níveis de cobertura almejados.

Os autores sugerem que a cobertura vacinal necessária dependerá das evidências sobre a eficácia dos estudos de fase 3 e do que pode ser assumido sobre a duração média da proteção da vacina, aspecto que permanecerá sendo uma suposição até que concluídos os resultados dos estudos de fase 4 sobre a duração de proteção contra infecção e doença grave.

Para uma vacina ideal com 100% de eficácia e que confira proteção ao longo da vida, o nível de imunidade coletiva como uma proporção da população (p_c) necessário para bloquear a transmissão pode ser estimado pela fórmula $[1 - 1 / R^0]$, onde R^0 representa a taxa de reprodução básica de uma doença. Considerando que esta taxa antes dos bloqueios (*lockdowns*) variou entre 2,5 e 3,5 na maioria dos países, pode-se estimar que a imunidade de rebanho seria alcançada com uma cobertura de 60-72% com uma vacina com essas características.

Considerando, por outro lado, uma eficácia proporcional da vacina (ϵ), a expressão passa a ser $[1 - 1 / R^0] / \epsilon$. Supondo, por exemplo, que ϵ é igual a 0,8 (80%), então seria necessária uma cobertura vacinal de 75-90% para obtenção de imunidade coletiva em um cenário de R^0 estimado antes dos bloqueios.

Para eficácias vacinais mais baixas, toda a população teria que ser imunizada, o que pode ser o caso do Brasil, levando-se em conta os resultados de eficácia das vacinas que estão sendo produzidas pelo Instituto Butantan e pela Fiocruz, que deverão ser as mais utilizadas no país.

Estes cálculos ficam mais complicados se assumirmos que a imunidade tem curta duração. Neste caso, a determinação do valor de p_c torna-se uma expressão mais elaborada que envolve a eficácia vacinal (ϵ), a magnitude de R^0 e a duração média da proteção fornecida pelo imunobiológico. Supondo-se uma eficácia satisfatória ($> 80\%$), mas uma duração de proteção curta (1-2 anos), grande parte da população precisaria ser vacinada para se ter alguma chance de obter imunidade coletiva capaz de bloquear a transmissão contínua do SARS-CoV-2. Se a vacina for protetora por um período mais longo do que a infecção natural, essa estimativa estaria sendo pessimista.

Na avaliação dos autores, no caso de países que não alcancem altos níveis de cobertura vacinal, o mais provável é que o SARS-CoV-2

se torne endêmico, com intensidade dependente da adesão à vacina e sazonalidade dependente da localização geográfica. A documentação comprobatória da vacina poderá ser exigida por escolas e locais de trabalho. A hesitação vacinal provavelmente será um desafio em muitos países. Outra questão que poderá ser crítica para a eficácia vacinal é a evolução molecular do SARS-CoV-2, fenômeno em pleno desenvolvimento, com a emergência das chamadas ‘variantes virais’. É possível que se chegue a uma situação similar à da vacinação influenza, em que a composição da vacina varia dependendo de quais cepas serão dominantes em determinado ano. Um assunto não abordado neste artigo é a capacidade de as vacinas não apenas conferirem proteção, mas também desempenharem um papel na redução da transmissão do SARS-CoV-2, o que facilitaria a aquisição de imunidade coletiva. Em breve teremos respostas para muitas destas questões candentes.



Sucesso da vacinação em Pernambuco

Pernambuco possui uma população estimada de 8.981.028 habitantes,¹ distribuída entre 184 municípios e o distrito de Fernando de Noronha. Para apoiar todos os municípios, o estado está dividido em 12 Regionais de Saúde. Cada uma dessas unidades administrativas possui uma coordenação regional de imunizações atuando de forma mais localizada e auxiliando a Superintendência de Imunizações e das Doenças Imunopreveníveis da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde (SES/PE).

Toda região possui suas peculiaridades, necessidades e estratégias específicas para o desenvolvimento das ações de vacinação, visando à proteção de crianças, adolescentes, adultos, gestantes, idosos, populações indígenas, entre outros.

Ao longo dos anos, devido à grande extensão territorial, ações de imunização em áreas de difícil acesso vêm sendo desenvolvidas por diversos municípios pernambucanos, principalmente no sertão. Com o intuito de fazer com que as vacinas cheguem aos grupos preconizados, são realizadas adaptações nos processos de trabalho, como vacinação casa a casa, mesmo em áreas rurais ou em localidades que dificultam a movimentação das equipes.

Devido às próprias condições geográficas e ambientais, essa vacinação extramuros gera uma série de situações que requerem maior atenção da equipe de imunização. Assim, se faz necessário o desenvolvimento de planejamento detalhado para melhoria no desempenho, eficácia e eficiência das atividades de imunização.²

No âmbito do Programa Nacional de Imunizações (PNI), o monitoramento das ações desenvolvidas gera a garantia da segurança na imunização e de altos índices de coberturas vacinais. É fundamental a identificação dos principais problemas relacionados à estrutura, organização e processos para assegurar a prevenção e controle das doenças imunopre-

Por Ana Catarina de Melo Araújo

Graduada em Enfermagem pela Fundação de Ensino Superior de Olinda, Doutora em Enfermagem pela UFPE, Mestre em Avaliação, Superintendente de Imunizações e das Doenças Imunopreveníveis de Pernambuco.

Letícia Hayanne de Oliveira Galvão

Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida, Pós-graduada em Saúde Coletiva com ênfase em saúde da família, Coordenação do Programa Municipal de Imunizações de Caruaru-PE.

veníveis.³ Para tanto, métodos consistentes devem ser empregados para avaliação dos serviços, entendendo-se como essenciais para promover avanços e melhorias na área.⁴

A pandemia da COVID-19 reforçou ainda mais a importância de análises, planejamentos e adequações nesses processos de trabalho em saúde. Em 2020, por exemplo, durante a campanha de vacinação contra Influenza, Pernambuco atingiu em tempo recorde a meta de cobertura vacinal de idosos, uma vez que medidas específicas foram adotadas, como vacinação em *drive-thru*, casa a casa, ampliação no número de pontos de vacinação e apoio de diversos setores.

Durante esta pandemia do novo coronavírus, é possível destacar iniciativas importantes que vêm auxiliando os municípios pernambucanos no desenvolvimento das ações de imunização. Entre elas, a parceria com a Uber para conceder, gratuitamente, viagens à população, garantindo a ida e volta de casa até os pontos de vacinação. Já o Departamento Estadual de Trânsito de Pernambuco (Detran-PE) tem ajudado as equipes técnicas de diversos municípios a irem, principalmente, a locais de difícil acesso. Em ambas as ações, garante-se que a vacina será recebida pelos grupos prioritários da campanha contra a COVID-19.

Para disseminar informações sobre vacinação, o governo de Pernambuco produziu uma série de *podcasts*, disponibilizados no portal pesaude.pe.gov.br, e estes fornecem esclarecimentos sobre poliomielite, sarampo, movimento antivacina e o novo coronavírus. A Superintendência de Comunicação da SES-PE ainda tem atuado para produzir material para todas as redes sociais, levando, de forma didática, informações ao público em geral.

O Distrito Sanitário Especial Indígena de Pernambuco (DSEI-PE) também desenvolve suas atividades com o apoio do Programa Estadual de Imunizações, garantindo, assim, ações integradas em todo o território.

A Superintendência de Imunizações e das Doenças Imunopreveníveis de Pernambuco também realiza monitoramento constante de seus indicadores, reuniões de avaliação com os coordenadores regionais e municipais de imunizações, buscando a integração entre vigilância e atenção primária em saúde. Esses momentos são voltados para a análise de resultados, identificação de dificuldades, compartilhamento de experiências exitosas e planejamento dos próximos passos, visando sempre melhorias para estratégias de vacinação no estado.

A troca de ideias também tem acontecido na Comissão Intergestores Bipartite (CIB), espaço no qual é pactuado o seguimento da campanha com os gestores municipais, que ainda podem tirar suas dúvidas e compartilhar experiências exitosas. E mais: foi criado um comitê técnico estadual, formado por diversas instituições, para balizar as informações e auxiliar na tomada de decisões.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS-DATASUS. Informações de Saúde. [acesso 2021 mar 16]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poppe.def>.
2. Santos EP. Guia de boas práticas de imunização em áreas remotas de difícil acesso. SBIM [Internet], 2017. [acesso 2021 mar 16]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/books/guia-imunizacao-areas-remotas.pdf>.
3. Koti KCE. Avaliação das salas de vacinas na rede básica do município de Marília. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010.
4. Silva JP, Rodovalho JL. Concepção de avaliação da qualidade nos serviços de saúde. Monografia (Pós-graduação). Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Pós-graduação em Vigilância Sanitária, 2012.

2021

JULHO

9

31st ECCMID
On-line
Informações: eccmid.org

17

CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES
On-line
Informações: imunizacaopratica.com.br

AGOSTO

8

X ENCONTRO DE IMUNIZAÇÃO DE ADOLESCENTES
On-line
Informações: sbim.org.br

14

X ENCONTRO DE IMUNIZAÇÃO DE ADULTOS E IDOSOS
On-line
Informações: sbim.org.br

18 A 21

CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA
DE FAMÍLIA E COMUNIDADE
CONGRESO IBEROAMERICANO DE MEDICINA FAMILIAR
Vitória – ES
Informações: mfc2021.com.br

SETEMBRO

9 A 11

XXIII JORNADA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES
São Paulo – SP
Informações: sbim.org.br

29 A 3/10

IDWeek 2021
On-line
Informações: idweek.org

OUTUBRO

3 A 6

15th VACCINE CONGRESS
Lago de Garda – Itália
Informações: elsevier.com

13

SLIPE 2021
On-line
Informações: slipe2021.org

14 A 16

CONGRESSO SUL-BRASILEIRO DE MEDICINA
DE FAMÍLIA E COMUNIDADE
Porto Alegre – RS
Informações: sulbrasileiromfc2021.com.br

18 A 21

IVC 2021 – INTERNATIONAL VACCINES CONGRESS 2021
Orlando – EUA
Informações: vaccinescongress.com

25 A 28

MEDTROP
56° CONGRESSO DA SOCIEDADE
BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL
Belém – PA
Informações: medtrop.com.br

NOVEMBRO

4 A 6

21° CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA
PEDIÁTRICA E 16° SIMPÓSIO BRASILEIRO DE VACINAS
On-line
Informações: sbp.com.br

13

III ENCONTRO DE IMUNIZAÇÃO EM PACIENTES ESPECIAIS
On-line
Informações: sbim.org.br

17 A 20

59°CBGO - CONGRESSO BRASILEIRO DE
GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
On-line
Informações: cbgo2021.com.br

23 A 26

XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA
INFECTO GOIÂNIA
Goiânia – GO
Informações: infectologia.org.br

DEZEMBRO

11

SEMINÁRIOS SBIM: UM ENCONTRO NACIONAL
On-line
Informações: sbim.org.br

INSCRIÇÕES ABERTAS!

Garanta a sua com desconto

Valor reduzido por tempo limitado!

SBIM

XXIII JORNADA
NACIONAL DE
IMUNIZAÇÕES
2021 ON-LINE

VacinAção
pela vida!

**SAVE
THE DATE**

09 A 11 DE
SETEMBRO
2021