

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA
DOUTORADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 SOBRE AS TAXAS DE
INTERNAÇÃO HOSPITALAR, NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA E
ÓBITO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO BRASIL

ELIANDRA DA SILVEIRA DE LIMA

Porto Alegre,
2024

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

ELIANDRA DA SILVEIRA DE LIMA

**IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 SOBRE AS TAXAS DE
INTERNAÇÃO HOSPITALAR, NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA E
ÓBITO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO BRASIL**

Tese apresentada originalmente como requisito para obtenção do grau de Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Comerlato Scotta

Porto Alegre,

2024

Ficha Catalográfica

L732i Lima, Eliandra da Silveira de

Impacto da vacinação contra COVID-19 sobre as taxas de internação hospitalar, necessidade de ventilação mecânica e óbito em crianças e adolescentes no Brasil / Eliandra da Silveira de Lima. – 2024.

107 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Comerlato Scotta.

1. COVID-19. 2. vacina BNT162b2. 3. vacinas contra COVID-19. 4. Criança. 5. Morte. I. Scotta, Marcelo Comerlato. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051

ELIANDRA DA SILVEIRA DE LIMA

**IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 SOBRE AS TAXAS DE
INTERNAÇÃO HOSPITALAR, NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA E
ÓBITO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO BRASIL**

Tese apresentada originalmente como requisito para obtenção do grau de Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Comerlato Scotta

Aprovado em: ___/___/___

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto - PUCRS

Prof. Dr. Marcus Herbert Jones - PUCRS

Prof. Dr. Caroline Nespolo de David - Hospital Moinhos de Vento

Porto Alegre,

2024

AGRADECIMENTOS

À CAPES, pela bolsa de estudos e oportunidade concedida.

Ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS, pela oportunidade de estudo em um programa de excelência.

Ao meu orientador, Dr Marcelo Comerlato Scotta, por todo aprendizado, confiança, incentivo e por aceitar participar desse desafio comigo. Apesar das adversidades, me ajudou a manter a motivação e seguir na busca pela realização de um trabalho com importante relevância acadêmica e social.

A todos os colaboradores que me auxiliaram no desenvolvimento dessa pesquisa, em especial ao Dr Frederico Orlando Friedrich e a Marcos Otavio Brum Antunes, colega do programa de doutorado.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS, Carla Rothmann, por sua disponibilidade e eficiência no auxílio desde a matrícula até a conclusão do curso.

Finalmente, gostaria de agradecer à minha família, especialmente meus pais, Darlene e Antonio, e ao meu irmão, Douglas, por sempre estarem presentes e me incentivando, apesar da distância física. Ao meu noivo, Bruno, pelo amor, suporte, paciência, auxílio e consultoria durante o desenvolvimento da tese. Ao meu filho Enrique, ainda no “forninho”, por ter se comportado muito bem e permitido a finalização dessa etapa. Que ele e a Sarah entendam a importância da ciência e da educação na formação do pensamento crítico e, conseqüentemente, na melhoria da qualidade de vida da população e no desenvolvimento do país.

RESUMO

Introdução: no Brasil, foi constatada uma alta taxa de mortalidade pediátrica pela COVID-19. Assim, o principal objetivo do presente trabalho é avaliar e comparar a efetividade das vacinas disponíveis em crianças e adolescentes contra o SARS-CoV-2 no Brasil, BNT162b2 e CoronaVac.

Métodos: neste estudo retrospectivo de base populacional realizado com toda população brasileira nas faixas etárias de 5 anos completos até 11 anos, 11 meses e 29 dias e de 12 anos completos até 17 anos, 11 meses e 29 dias, avaliamos e comparamos a efetividade da BNT162b2 e CoronaVac contra desfechos graves pela COVID-19 (SRAG, VM e óbito) entre a 10^a e a 34^a semana epidemiológica de 2022 para a primeira faixa etária e entre a 1^a e a 22^a semana epidemiológica de 2022 para a segunda faixa etária. Foram incluídas todas as crianças internadas por SRAG decorrente da COVID-19, com RT-PCR detectável ou pesquisa de antígeno reagente. As bases de dados utilizadas para obtenção das informações foram o OpenDataSUS e o Vacinômetro COVID-19, ambos do Ministério da Saúde.

Resultados: nos períodos analisados, 2.431 crianças e adolescentes brasileiros foram internados por diagnóstico de SRAG decorrentes da COVID-19. Destes, 1.353 não foram vacinados na faixa etária entre 5 e 11 anos, e 392 na faixa etária entre 12 e 17 anos. A efetividade vacinal para SRAG decorrente da COVID-19 na comparação da incidência entre não vacinados e parcialmente vacinados, e não vacinados e completamente vacinados, na faixa etária entre 5 anos e 11 anos foi 87% e 83%, respectivamente ($p < 0,01$). Na faixa etária entre 12 anos e 17 anos, a efetividade vacinal foi 58% na comparação da incidência entre não vacinados e parcialmente vacinados e 74% entre não vacinados e completamente vacinados ($p < 0,01$). Na comparação entre as duas vacinas, a única diferença observada foi na faixa etária entre 5 e 11 anos, no grupo parcialmente vacinado, com redução 62% maior do risco de internação por SRAG naqueles que receberam uma dose de CoronaVac ($p < 0,01$).

Conclusões: a aplicação de apenas uma dose da vacina CoronaVac ou BNT162b2 foi capaz de reduzir internação por SRAG, necessidade de suporte ventilatório invasivo e evolução para óbitos decorrentes da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, vacina BNT162b2, vacinas contra COVID-19, criança e morte.

ABSTRACT

Introduction: in Brazil, a high pediatric mortality rate from COVID-19 was registered. Thus, the main objective of the present work is to evaluate and compare the effectiveness of the vaccines available for children and adolescents against SARS-CoV-2 in Brazil, BNT162b2 and CoronaVac.

Methods: in this population-based retrospective study carried out with the entire Brazilian population in the age ranges from 5 completed years to 11 years, 11 months and 29 days and from 12 completed years to 17 years, 11 months and 29 days, we evaluated and compared the effectiveness of BNT162b2 and CoronaVac against serious outcomes due to COVID-19 (SARS, MV and death) between the 10th and 34th epidemiological week of 2022 for the first age group and between the 1st and 22nd epidemiological week of 2022 for the second age group. All children hospitalized for SARS resulting from COVID-19, with detectable RT-PCR or reagent antigen research, were included. The databases used to obtain the information were OpenDataSUS and the Vacinômetro COVID-19, both from the Brazilian Ministry of Health.

Results: in the periods analyzed, 2,431 Brazilian children and adolescents were hospitalized due to a diagnosis of SARS resulting from COVID-19. Of these, 1,353 were not vaccinated in the age group between 5 and 11 years old, and 392 in the age group between 12 and 17 years old. The vaccine effectiveness for SARS resulting from COVID-19, when comparing the incidence between unvaccinated and partially vaccinated, and unvaccinated and fully vaccinated, in the age group between 5 years and 11 years, was 87% and 83%, respectively ($p < 0.01$). In the age group between 12 and 17 years old, vaccination effectiveness was 58% when comparing the incidence between unvaccinated and partially vaccinated, and 74% between unvaccinated and fully vaccinated ($p < 0.01$). When comparing the two vaccines, the only difference observed was in the age group between 5 and 11 years old, in the partially vaccinated group, with a 62% greater reduction in the risk of hospitalization for SARS in those who received one dose of CoronaVac ($p < 0.01$).

Conclusions: the application of just one dose of the CoronaVac or BNT162b2 vaccine was able to reduce hospitalization for SARS, the need for invasive ventilatory support and the progression to deaths resulting from COVID-19.

Keywords: COVID-19, BNT162b2 vaccine, COVID-19 vaccines, child and death.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa mundial de mortes pediátricas de acordo com nacionalidade por COVID-19 (/1.000.000 de crianças).	24
Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes para inclusão no estudo.	46
Figura 3 - Taxa de SRAG de acordo com estrato vacinal na população entre 5 e 11 anos.	50
Figura 4 - Taxa de SRAG de acordo com estrato vacinal na população entre 12 e 17 anos.	51
Figura 5 - Taxa de VM de acordo com estrato vacinal na população entre 5 e 11 anos.	52
Figura 6 - Taxa de VM de acordo com estrato vacinal na população entre 12 e 17 anos.	53
Figura 7 - Taxa de óbito de acordo com estrato vacinal na população entre 5 e 11 anos.	54
Figura 8 - Taxa de óbito de acordo com estrato vacinal na população entre 12 e 17 anos.	55

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** – Características das três ondas epidemiológicas de covid-19, determinadas pelo número de óbitos. Brasil, 2020 - 2022. 20
- Quadro 2** – Definição de caso para síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à covid-19. 31
-

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes internados por SRAG na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.	47
Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos pacientes internados por SRAG na faixa etária entre 12 anos e 17 anos.	48
Tabela 3 - Efetividade vacinal contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.	50
Tabela 4 - Efetividade vacinal contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 12 anos e 17 anos.	51
Tabela 5 - Comparação entre a vacinação parcial com Coronavac e BNT162b2 contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.	56
Tabela 6 - Comparação entre a vacinação completa com CoronaVac e BNT162b2 contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.	56

LISTA DE SIGLAS

ACE2	Enzima conversora da angiotensina 2
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
E	Proteína do envelope
ECA	Estatuto da Criança e do Adolescente
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL	Interleucina
M	Glicoproteína da membrana
MS	Ministério da Saúde
N	Proteína do nucleocapsídeo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
RBD	<i>Receptor-binding domain</i>
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa
S	Glicoproteína espicular
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2
SIM-P	Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à COVID-19
SIVEP	Gripe Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
SUS	Sistema Único de Saúde
UTIP	Unidade de terapia intensiva pediátrica
VM	Ventilação mecânica
VOCs	Variantes de preocupação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 INÍCIO DA PANDEMIA	15
2.2 VÍRUS SARS-CoV-2	16
2.3 EVOLUÇÃO DO SARS-COV-2	17
2.4 EVOLUÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL	18
2.5 QUADRO CLÍNICO E FATORES DE RISCO	21
2.6 PECULIARIDADES DA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA	25
2.7 TRANSMISSÃO	25
2.8 TESTES DIAGNÓSTICOS	27
2.9 SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE	28
2.10 SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA	29
2.11 MANEJO	31
2.12 SÍNDROME DA COVID LONGA	33
2.13 MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS	34
2.14 VACINAS	35
3 OBJETIVOS	40
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	40
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	40
4 HIPÓTESE	41
5 MÉTODOS	42
5.1 DESENHO DO ESTUDO	42
5.2 COLETA DE DADOS	42
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	44
5.4 DESFECHOS	44
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
5.6 ASPECTOS ÉTICOS	45
6 RESULTADOS	46
7 DISCUSSÃO	57
8 CONCLUSÃO	61
9 REFERÊNCIAS	63

ANEXOS	72
ANEXO A - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA PUCRS	73
ANEXO B - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA/SES	77
APÊNDICE	84
APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL	85

1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2) foi isolado pela primeira vez como causador de pneumonia no líquido do lavado broncoalveolar de 3 pacientes na cidade de Wuhan, na China, no final de 2019. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou a enfermidade como doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Em março de 2020, a OMS passou a caracterizar a COVID-19 como uma pandemia. Ao longo dos anos subsequentes, a pandemia evoluiu com mais de 773 milhões de casos e mais de 7 milhões de óbitos notificados em todo o mundo até dezembro de 2023^{1,2,3}.

Em adultos, o espectro da doença varia em gravidade, desde casos assintomáticos até insuficiência respiratória e morte. Dados epidemiológicos mostram que crianças são menos afetadas. No entanto, uma pequena proporção de crianças e adolescentes pode evoluir para quadros graves, com necessidade de cuidados intensivos e evolução para o óbito. Entretanto, em virtude da alta disseminação da doença, o número de casos graves e óbitos em crianças e adolescentes não é desprezível. No Brasil, a taxa de mortalidade pediátrica foi de 23 mortes por 1.000.000 de crianças entre 0 e 19 anos, enquanto nos Estados Unidos, país com a maior quantidade de óbitos por COVID-19, essa taxa foi de 2 mortes a cada 1.000.000 de crianças durante o ano de 2020. Uma revisão sistemática, incluindo crianças e adolescentes com menos de 18 anos, mostrou que, entre os infectados por SARS-CoV-2, 1,9% apresentaram quadro grave, necessitando de ventilação mecânica (VM), incluindo mortes em 0,3% dos infectados^{4,5,6}.

Considerando a alta transmissibilidade e mortalidade da COVID-19, deu-se início à corrida para o desenvolvimento de vacinas para controlar a disseminação do SARS-CoV-2. O estudo de fase 3, realizado com a inclusão de pessoas entre 3 a 17 anos que receberam duas doses da vacina com vírus inativado, a CoronaVac, com intervalo de doses de quatro semanas, mostrou que ela é segura e imunogênica em indivíduos nesta faixa etária, induzindo a secreção de anticorpos neutralizantes e ativando células TCD4+ contra o SARS-CoV-2 e suas variantes. Outro estudo, também de fase 3, no qual foram incluídas crianças entre 5 a 11 anos, com a aplicação

de duas doses da vacina de RNA Pfizer BioNTech (BNT162b2), administradas com 21 dias de intervalo, concluiu que também esta vacina é segura, imunogênica e eficaz^{7,8}.

Desde o início da pandemia da COVID-19, o SARS-CoV-2 sofreu diversas mutações. Embora tenha sido constatado que a maioria das mutações virais causam pouco ou nenhum impacto na letalidade e aumento do contágio, algumas delas acarretaram o desenvolvimento de variantes de preocupação, resultando em aumento da transmissibilidade, aumento da virulência e redução da eficácia das vacinas⁹.

Apesar de vários trabalhos científicos já terem documentado a eficácia e efetividade das vacinas contra a COVID-19, com proteção mantida, porém menor para desfechos de maior gravidade no período da variante Ômicron, a desconfiança popular decorrente do fato de as vacinas terem sido produzidas rapidamente e supostamente sem estudos suficientes, amplificada pela propagação de notícias falsas, contribuiu para aumentar a hesitação vacinal, até mesmo no meio dos profissionais da saúde¹⁰.

No Brasil, as vacinas BNT162b2 e CoronaVac são fornecidas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Em janeiro de 2022, um ano após a aprovação da vacina CoronaVac para uso emergencial no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou a ampliação do uso da vacina para crianças e adolescentes de 5 a 17 anos de idade^{11,12}. A vacina Pfizer (BNT162b2) está registrada na ANVISA desde fevereiro de 2021, para aplicação a partir dos 16 anos, com posterior aprovação para a faixa etária de 12 a 16 anos em junho de 2021, e para 5 a 11 anos em dezembro de 2021^{13,14}. Entretanto, o não reconhecimento tanto do impacto da doença em crianças e adolescentes, quanto da eficácia e segurança das vacinas acarreta uma cobertura vacinal sub-ótima, com o percentual de indivíduos com duas doses sendo 55,9% e 82,7% entre 5-11 anos e 12-17 anos, respectivamente, em 2024¹⁵.

Pela composição do esquema vacinal brasileiro de crianças e adolescentes incluir as duas vacinas descritas acima simultaneamente, o que não ocorreu na maioria dos países, dados brasileiros geram uma oportunidade de comparar o impacto dos dois imunizantes. Estudos brasileiros avaliando a efetividade das vacinas contra

COVID-19 em crianças e adolescentes já publicados demonstram efetividade variável para desfechos de maior gravidade, porém são todos estudos caso-controle cujos controles são indivíduos com testes negativos, sendo estes estudos sujeitos a vieses, especialmente relacionados à comparação com os controles^{16,17,18,19}.

Nesse contexto, a avaliação de dados robustos mostrando a efetividade da vacinação com dados de base populacional na prevenção de desfechos mais graves, tais como internação, necessidade de suporte ventilatório e óbito, é importante para esclarecer o potencial protetor de ambas as vacinas disponíveis no Brasil no período de maior circulação da variante Ômicron, que passou a predominar a partir do final de dezembro de 2021. Assim, o principal objetivo do presente trabalho é avaliar a efetividade das vacinas BNT162b2 e CoronaVac contra o SARS-CoV-2 no Brasil nas faixas etárias de 5 a 11 anos, 11 meses e 29 dias e de 12 a 17 anos, 11 meses e 29 dias no ano de 2022.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 INÍCIO DA PANDEMIA

A emergência da síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) na China e sua rápida disseminação global representaram uma séria ameaça à saúde pública, resultando no reconhecimento de uma situação de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020¹.

Desde os primeiros relatos de casos na cidade de Wuhan, na China, no final de 2019, em poucos meses foram notificados casos da doença então denominada COVID-19 (do inglês: *coronavirus disease of 2019*), causada pelo SARS-CoV-2, em todos os continentes. Apesar de projeções iniciais de que a pandemia de COVID-19 duraria poucos meses, a pandemia apresentou evolução prolongada com vários episódios de recrudescência desde então, impactando profundamente todos os setores da sociedade. Até o final de 2023, mais de 773 milhões de casos confirmados de COVID-19 foram notificados em todo o mundo².

A COVID-19, na maioria dos casos, é uma infecção autolimitada, sendo a maioria dos quadros leves e com recuperação entre 1-2 semanas. No entanto, a infecção apresenta um amplo espectro de sintomas, podendo variar de quadros assintomáticos até graves, sendo a distribuição dos casos diagnosticados em geral a seguinte: assintomáticos (1,2%), casos leves a moderados (80,9%), casos graves (13,8%), casos críticos (4,7%) e morte (2,3%)^{1,3}.

Pessoas com mais de 60 anos ou com comorbidades médicas subjacentes apresentam maior probabilidade de desenvolver doença grave, caracterizada por pneumonia intersticial, síndrome respiratória aguda grave ou, até mesmo, choque séptico³.

Medidas preventivas, tais como o uso de máscaras, distanciamento social e ampliação da vacinação foram fundamentais para minimizar a circulação do vírus, prevenindo infecções e, conseqüentemente, óbitos²⁰.

2.2 VÍRUS SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples, envelopado, do gênero Betacoronavírus. Seu genoma codifica quatro proteínas estruturais: glicoproteína espicular (S), proteína do envelope (E), glicoproteína da membrana (M) e proteína do nucleocapsídeo (N). A proteína S, chave para a infecção humana, é clivada em duas subunidades, S1 e S2. Para entrar na célula, a unidade S1 liga-se ao seu receptor obrigatório, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), e a S2 ancora a proteína S à membrana, criando um poro de fusão que permite que o genoma viral alcance o citoplasma da célula. A ACE2 está presente em múltiplas superfícies epiteliais humanas, incluindo o trato respiratório superior e inferior. Assim, a distribuição do ACE2 do hospedeiro determina o tropismo viral^{3,21,22,23}.

Apesar das vacinas disponíveis contra a COVID-19 apresentarem diferentes tecnologias, o mecanismo de ação da maioria destas é a indução da produção de anticorpos contra a proteína S, particularmente a porção RBD (*receptor-binding domain*), de modo a impedir a entrada do vírus na célula hospedeira. A principal exceção no Brasil é a CoronaVac/Sinovac, vacina produzida a partir de cepas inativadas do SARS-CoV-2, na qual o vírus inteiro é apresentado ao sistema imunológico, não apenas a proteína S²⁴.

Entre todas as estruturas proteicas do SARS-CoV-2, a proteína S é o principal componente antigênico responsável por induzir resposta imune do hospedeiro. Essa resposta consiste na produção de anticorpos neutralizantes altamente potentes, que bloqueiam a fusão do vírus à membrana plasmática celular, dessa forma gerando imunidade protetora contra a infecção pelo vírus²⁵.

O primeiro passo para a infecção viral é a ligação do RBD presente em S1 à ACE2 da célula hospedeira. Para a ativação da proteína S, é necessário que haja a clivagem, auxiliada por várias proteases, permitindo o processo de fusão da membrana e a entrada do RNA viral na célula hospedeira. A atividade dessas proteases está associada ao aumento da transmissibilidade, virulência e tropismo celular e tecidual. Mutações nas subunidades S1 ou S2 podem aumentar a afinidade do RBD à ACE2, facilitando a interação entre o vírus e a membrana plasmática da célula hospedeira, com redução da resposta imune humoral e evasão imunológica.

Nas variantes de preocupação são encontradas alterações estruturais e não estruturais no RBD, as quais desempenham um papel crucial na melhoria da aptidão do vírus para se multiplicar²⁶.

2.3 EVOLUÇÃO DO SARS-COV-2

Desde o início da pandemia de COVID-19, análises genéticas do SARS-CoV-2 revelaram que o vírus sofreu diversas mutações com o passar do tempo. A maioria dessas mutações não acarreta modificações significativas, não alterando a sequência primária de aminoácidos, a função das proteínas traduzidas, virulência ou a infectividade viral.

No entanto, algumas mutações podem produzir variantes com maior capacidade de infecção e transmissibilidade. A partir de meados de 2020, variações da sequência genética viral, conferindo alterações de aminoácidos, foram relatadas, resultando em aumento da infectividade^{20,26}.

Novas variantes tornaram-se dominantes à medida que surgiram, substituindo variantes anteriormente circulantes, provavelmente relacionadas com a capacidade de escapar das respostas imunes. Até setembro de 2022, a OMS relatou cinco variantes de preocupação (*variants of concern* - VOCs) do SARS-CoV-2: Alfa, Beta, Gama, Delta e Ômicron²⁷.

As VOCs ocorrem principalmente por mutações na proteína S, resultando em aumento da transmissibilidade, aumento da virulência e redução da eficácia das vacinas. Isso ocorre porque mutações na proteína S aumentam tanto a quantidade de vírus eliminado por uma pessoa infectada como também a afinidade do RBD pelo receptor ACE2. A alteração da proteína S pode prejudicar a ligação dos anticorpos neutralizantes e, conseqüentemente, aumentar o risco de reinfecções e/ou diminuir a eficácia das vacinas⁹.

Novas ondas da pandemia da COVID-19 foram atribuídas ao surgimento das variantes de preocupação em diferentes países²⁶.

A primeira VOC descrita foi a Alfa (B.1.1.7, 20B/501Y.V1 ou VOC-202012/01), detectada em setembro de 2020, tornando-se a linhagem dominante no Reino Unido

em dezembro do mesmo ano, mesmo mês em que foi identificada no Brasil. Foi considerada mais transmissível e mais letal quando comparada a outras cepas dominantes circulantes no Reino Unido, agravando a situação epidemiológica em muitos países europeus.

A variante Beta (B.1.351 ou 501Y.V2) surgiu no início de outubro de 2020 na África do Sul e se espalhou rapidamente para regiões próximas, substituindo rapidamente outras linhagens circulantes na região. No Brasil a notificação do primeiro caso ocorreu no final de abril de 2021. Tal variante está relacionada à maior afinidade do vírus ao receptor ACE2 e maior resistência de neutralização por anticorpos.

A variante Gama (B.1.1.28.1 ou P.1) foi notificada à OMS em janeiro de 2021 pelo Japão, detectada em quatro viajantes provenientes do Brasil. Entretanto, em dezembro de 2020 foi identificada em Manaus, sendo a variante predominante na segunda onda de óbitos no Brasil, com aumento da mortalidade de indivíduos com COVID-19 na faixa etária dos 20 aos 50 anos, em ambos os sexos, no estado do Amazonas.

A variante Delta (B.1.617.2) foi detectada na Índia no final de 2020 e se espalhou por pelo menos 185 nações, sendo associada ao aumento da gravidade da doença e da transmissibilidade em comparação com as variantes anteriores. Os primeiros casos notificados no Brasil ocorreram na segunda quinzena de maio de 2021^{20,28}.

Em novembro de 2021, a variante Ômicron (BA.1) surgiu na África do Sul, disseminando-se por pelo menos 193 países, sendo a variante responsável pela terceira onda de óbitos no Brasil. No entanto, apesar de causar aumento importante no número de casos, a variante Ômicron tem menor taxa de letalidade, por ser menos virulenta em relação às outras variantes^{27,28}.

2.4 EVOLUÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL

De acordo com os dados do Ministério da Saúde (MS), no Brasil foram notificados mais de 38 milhões de casos confirmados de COVID-19 desde o início da pandemia até o final de 2023, com taxa de mortalidade de 7,04 a cada 100 mil

habitantes²⁹. Conforme dados da OMS, o Brasil é o sexto país com maior número de casos reportados².

A incidência de COVID-19 no território brasileiro foi maior nas regiões Norte e Nordeste, seguidas pelo Sul, Sudeste e Centro-Oeste²⁹.

O Brasil é o segundo país do mundo em número absoluto de mortes confirmadas por COVID-19 notificadas à OMS (total cumulativo), ficando atrás apenas dos Estados Unidos da América, e sendo seguido, nesta ordem, por Índia, Rússia e México². Apesar disso, acredita-se que o número total de casos notificados no Brasil possa estar subestimado, tendo em vista que muitos pacientes com casos leves e moderados não procuraram assistência médica e, conseqüentemente, não foram testados, principalmente no início da pandemia²⁸.

O primeiro caso notificado no país ocorreu em 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo, com aumento progressivo dos números de casos e óbitos.

O Brasil apresentou três ondas de óbitos (quadro 1). A primeira onda ocorreu entre 23 de fevereiro e 7 de novembro de 2020, com a notificação de 162.269 óbitos. A segunda, a mais letal e longa, ocorreu entre 8 de novembro de 2020 e 25 de dezembro de 2021, ocasionando o triplo de mortes (455.379 óbitos). A terceira onda, a mais curta, ocorreu entre 26 de dezembro de 2021 e 21 de maio de 2022, na qual 46.046 óbitos foram registrados, coincidindo com o aumento da cobertura vacinal e o surgimento da variante menos letal, a Ômicron²⁸.

No ano de 2020, primeiro ano da pandemia, a testagem para identificação das linhagens foi insuficiente, cobrindo apenas 0,5% dos casos notificados pela COVID-19. A pequena escala de testes realizados identificou a variante Alfa como a responsável pela primeira onda de óbitos²⁸.

O aumento considerável de casos no final de 2020, após o surgimento da variante Gama (variante brasileira), com pico entre março e abril de 2021, levou ao colapso do sistema de saúde e endurecimento das medidas preventivas de contenção, coincidindo com a segunda onda de mortes. Apesar da variante Gama ser mais transmissível, com alta letalidade e maior risco de reinfecção em adultos por alterações na virulência e patogenicidade do vírus, o aumento do número de óbitos em crianças foi secundário ao aumento do número de casos^{20,27}.

Em agosto de 2021, houve substituição da prevalência da variante Gama pela variante Delta. Desde janeiro de 2022, a variante mais frequente é a Ômicron e suas sublinhagens. As sublinhagens da Ômicron em circulação descritas no Brasil até o momento foram: BA.1., BA.2., BA.4., BA.5., FE.1., JD.1., JN.1.+BA.2.86., XBB. e XBB.1.5.70.+GK..

Quadro 1 – Características das três ondas epidemiológicas de covid-19, determinadas pelo número de óbitos. Brasil, 2020 - 2022.

Quadro. Características das três ondas epidemiológicas de covid-19, determinadas pelo número de óbitos. Brasil, 2020–2022.

Características	Ondas epidemiológicas		
	Primeira	Segunda	Terceira
Início			
SE	9/20	46/20	52/21
Data	23 fev 2020	08 nov 2020	26 dez 2021
Término			
SE	45/20	51/21	20/22
Data	07 nov 2020	25 dez 2021	21 mai 2022
Duração			
SE	37	59	23
Pico			
SE	30/20	14/21	6/22
Data	25 jul 2020	10 abr 2021	12 fev 2022
Óbitos			
Número na onda	162.269	455.379	46.046
Número no pico	7.677	21.141	6.246
Taxa ^a na onda	76,5	214,7	46,0
Taxa ^a no pico	3,6	10,0	2,9
Taxa ^a ao término	1,1	0,3	0,1
SE(número)	4.386	7.718	2.002

SE: semana epidemiológica.

Fonte: dados do Painel Coronavírus¹.

^a Por 100 mil habitantes.

Fonte: Covid-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020–2022.

A primeira subvariante da Ômicron circulante foi a BA.1., com primeiro caso notificado em outubro de 2021, sendo dominante entre janeiro e março de 2022.

Posteriormente houve aparecimento da subvariante BA.2., com primeiro caso notificado em novembro de 2021 e com predominância entre abril e maio de 2022.

A variante BA.4. teve o primeiro caso notificado em janeiro de 2022, não sendo predominante em nenhum momento, mas com maior percentual de casos entre junho e setembro de 2022.

A BA.5. teve seu primeiro caso notificado em janeiro de 2022, sendo predominante entre junho de 2022 e janeiro de 2023.

A FE.1., com primeiro caso notificado em janeiro de 2023, foi a variante predominante de junho a julho de 2023.

A JD.1., com primeiro caso notificado em março de 2023, foi a predominante em novembro de 2023.

A JN.1.+BA.2.86., com primeiro caso notificado em outubro de 2023, apresentou predominância de dezembro de 2023 até janeiro de 2024.

A XBB. teve o primeiro caso notificado em outubro de 2022, sendo predominante de fevereiro até maio de 2023.

A XBB.1.5.70.+GK, com primeiro caso em janeiro de 2023, foi predominante a partir de julho até outubro de 2023³⁰.

Não obstante a diversidade de sublinhagens da variante Ômicron, não foi constatada entre elas diferença significativa do ponto de vista de impacto na saúde pública, apenas a manutenção, em todas, do já conhecido alto poder de transmissão da variante citada³¹.

2.5 QUADRO CLÍNICO E FATORES DE RISCO

Em adultos, a COVID-19 se manifesta principalmente por febre e tosse, com período de incubação viral de 4 dias. Outros sinais e sintomas comuns são: congestão conjuntival, congestão nasal, cefaleia, odinofagia, dispneia, fadiga, hemoptise, náuseas, vômitos, diarreia, mialgia, artralgia e linfonodomegalia. Apenas 1% dos adultos apresentam quadro assintomático.

Idosos e pacientes com comorbidades, especialmente hipertensão, *diabetes mellitus*, doença cardíaca coronariana, hepatite B, doença renal crônica, doença pulmonar crônica, imunodeficiência, câncer, doenças cerebrovasculares e

nerológicas estão associados com quadro grave e com pior prognóstico. No Brasil, a obesidade, seguida do envelhecimento, foi o principal fator associado à internação hospitalar por COVID-19 em pacientes jovens^{32,33}.

As principais complicações em adultos são choque séptico, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência renal aguda, insuficiência cardíaca aguda, coagulação intravascular disseminada, rabdomiólise, pneumonia e infecções secundárias³². Uma meta-análise mostrou que não há diferenças entre coorte COVID-19 e não COVID-19 no risco geral de ocorrência de tromboembolismo venoso. No entanto, pacientes com COVID-19 hospitalizados em unidade de terapia intensiva (UTI) apresentam um risco maior de embolia pulmonar e trombose venosa profunda³⁴.

Muito embora os sintomas sejam semelhantes aos dos adultos, na infância a sintomatologia é mais leve, podendo ser até mesmo assintomática. As crianças e adolescentes representam apenas cerca de 1,5% das internações totais por COVID-19. Estima-se que entre 29% e 68% das crianças internadas tenham alguma comorbidade preexistente, como imunodepressão, câncer, doença crônica pulmonar ou cardíaca e/ou distúrbio neurológico^{32,35,36}.

Estudos anteriores demonstraram que a taxa de crianças assintomáticas varia entre 16% e 35%. As manifestações clínicas da doença nessa faixa etária são amplas, sendo a febre o sinal mais comum na apresentação, seguido por tosse, rinorreia e odinofagia. Diferentemente dos adultos, as crianças são mais propensas a apresentar sintomas extra-respiratórios, sendo os mais comuns diarreia e vômitos. Outros sintomas comuns são cefaleia, fadiga, mialgia, taquicardia e erupção cutânea^{37,38,39}.

As principais complicações em crianças incluem insuficiência cardíaca, lesão miocárdica, insuficiência hepática, síndrome do desconforto respiratório agudo, choque e insuficiência renal aguda³².

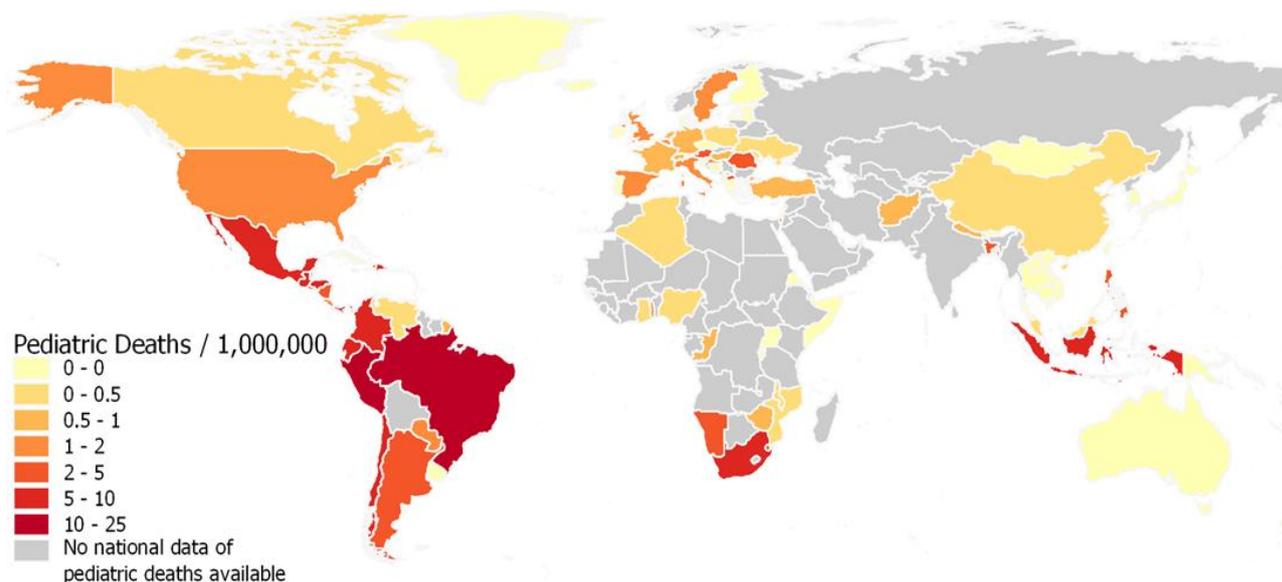
Apesar de as primeiras evidências demonstrarem maior acometimento da doença e de casos graves em adultos, com pequena representação das crianças na proporção de casos notificados, estudos que avaliaram a transmissão domiciliar revelaram que a taxa de incidência de infecção por SARS-CoV-2 em crianças era semelhante à dos adultos. Acredita-se, assim, que a contagem de casos de COVID-19 em crianças foi amplamente subestimada, principalmente nas fases iniciais da pandemia, já que, devido ao fato de uma grande parcela das crianças infectadas ter

apresentado quadro assintomático, estas raramente procuravam atendimento médico, tendo, por consequência, sido submetidas a menor testagem para a infecção⁴⁰.

A maioria dos quadros de infecção em crianças ocorre preferencialmente através do contato próximo com familiar com infecção confirmada por SARS-CoV-2. O tempo médio de incubação estimado na faixa etária pediátrica é de 9 dias. Embora a maior parte das crianças e adolescentes apresentem quadros brandos e boa evolução, foi demonstrado que alguns pacientes podem evoluir para quadros clínicos mais graves, como síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à COVID-19 (SIM-P)^{32,35,36,41}.

O Brasil, no entanto, possui uma das maiores taxas mundiais de mortalidade causadas pela COVID-19 em crianças (figura 1). Dados de uma revisão sistemática de 2020 avaliando o impacto global da COVID-19 através da mortalidade e internações em unidades de terapia intensiva em crianças de 0 a 19 anos demonstraram que há um excesso de mortes nos países da América Central e do Sul (principalmente no Brasil), quando comparadas as taxas de mortalidade nesses países àquelas registradas por países europeus ou pelos Estados Unidos. No Brasil, a taxa de mortalidade pediátrica foi de 23 mortes por 1.000.000 de crianças (0 - 19 anos), enquanto nos Estados Unidos, país com a maior quantidade de óbitos por COVID-19, essa taxa foi de 2 mortes a cada 1.000.000 de crianças durante o ano de 2020^{4,5}.

Figura 1 – Mapa mundial de mortes pediátricas de acordo com nacionalidade por COVID-19 (/1.000.000 de crianças).



Fonte: The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide.

Crianças menores de 2 anos e adolescentes apresentam maior risco em comparação com crianças de 2 a 10 anos, com mortalidade seguindo uma curva em forma de U⁴².

Além da faixa etária, outro fator de risco para doença grave em crianças são as condições médicas subjacentes, como obesidade, doença cardíaca congênita, doença respiratória crônica, incluindo asma moderada a grave, *diabetes mellitus*, câncer, anemia falciforme, doenças metabólicas, doenças neurológicas e doenças genéticas^{4,37,38}.

Fatores de risco associados com maior chance de admissão em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) são: idade menor do que 1 mês, sexo masculino, presença de comorbidades e sintomas de infecção de trato respiratório inferior. Obesidade e aumento de marcadores inflamatórios estão associados à maior chance de evolução para VM³⁷.

Estudo prévio realizado com crianças brasileiras infectadas por SARS-CoV-2 demonstrou que idade menor do que 1 mês, e comorbidades, principalmente

neurológicas, ou mais do que uma condição crônica, estão fortemente associadas a desfechos desfavoráveis³⁵.

2.6 PECULIARIDADES DA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

A suscetibilidade à infecção sintomática por SARS-CoV-2 aumenta com a idade, assim como a proporção de casos graves. Diferentes hipóteses foram aventadas para explicar a razão da suscetibilidade a infecções mais leves em crianças. A primeira delas seria a menor expressão de ACE2 no epitélio respiratório superior em crianças, levando a níveis mais baixos de replicação viral²¹.

Outra hipótese seria a resposta imune diferencial em crianças ou ainda a pré-existência de anticorpos neutralizantes para coronavírus sazonais, conferindo alguma proteção cruzada contra a doença induzida por SARS-CoV-2⁴².

Estudo prévio cujo objetivo foi avaliar a diferença nas respostas imunes celulares ou humorais de pacientes pediátricos e adultos com COVID-19 mostrou que as crianças apresentam fortes respostas específicas de anticorpos e células T para proteínas estruturais virais, com maior abundância de mRNA viral em pacientes pediátricos. De tal modo, as crianças infectadas pelo SARS-CoV-2 contribuem para a transmissão, mas são menos suscetíveis aos sintomas da COVID-19 devido às respostas fortes e diferenciadas ao vírus⁴².

2.7 TRANSMISSÃO

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre predominantemente por via respiratória, requerendo uma quantidade mínima de vírus competente para replicação entregue a um local anatômico vulnerável em um hospedeiro suscetível. Portanto, uma combinação de fatores virais, do hospedeiro e do ambiente afeta a transmissão.

A carga viral é maior no trato respiratório superior, nasofaringe e orofaringe no início da doença e depois aumenta no trato respiratório inferior, sugerindo que o trato

respiratório superior é o sítio inicial de replicação viral, com infecção descendente subsequente²¹.

Em quadros leves a moderados, o SARS-CoV-2 pode ser isolado de amostras respiratórias apenas até cerca de 8 dias após o início dos sintomas. Após 10 dias do início da sintomatologia, nenhum vírus viável é eliminado por pacientes com doença leve ou moderada. Em pacientes hospitalizados com quadro grave, a eliminação do vírus viável pode ocorrer por mais tempo, com probabilidade de detecção do agente de 5% após 15,2 dias do início dos sintomas. A infecciosidade atinge o pico em torno de um dia antes do início dos sintomas e diminui dentro de uma semana após os sintomas²¹.

O período de incubação do SARS-CoV-2 é diferente de acordo com a variante encontrada. Com a evolução das mutações, o tempo de incubação diminuiu gradualmente desde a variante Alfa, com tempo de incubação médio de 5 dias, até a variante Ômicron, com tempo médio de incubação de 3,4 dias²¹.

Evidências demonstraram que o SARS-CoV-2 pode ser encontrado em amostras respiratórias e em substâncias exaladas em amostras de ar expirado, sendo a proximidade e a duração da exposição importantes determinantes na cadeia de transmissão. A forma de transmissão predominante é respiratória, especialmente por gotículas, que alcançam no máximo 2 metros, embora exista documentação de transmissão por aerossóis, que ficam em suspensão por mais tempo e alcançam maiores distâncias. Em relação à transmissão por contato direto com objetos ou fômites, apesar de muitos estudos relatarem vírus viáveis em objetos por horas, as evidências epidemiológicas sugerem que esta não é uma rota predominante²¹.

Embora tenha sido muito discutida a real capacidade de transmissão do SARS-CoV-2 por pacientes pediátricos, uma vez que estes tendem a ser menos sintomáticos, já existem evidências robustas de que a carga viral em criança é equivalente ou até mesmo mais alta comparada à de pacientes adultos^{43,44,45}. Da mesma forma, é bem documentada a transmissão do SARS-CoV-2 a partir de um caso índice pediátrico. Este ponto foi muito importante em virtude da extensa discussão que houve em relação à segurança da abertura das escolas durante a pandemia. Embora alguns estudos tenham demonstrado um aumento de

contaminações após a reabertura, na maioria dos cenários o impacto foi limitado^{21,46,47}.

2.8 TESTES DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico clínico-epidemiológico pode ser feito caso o paciente apresente sintomas característicos e história de contato domiciliar ou próximo com pessoa já confirmada com COVID-19 nos últimos 14 dias⁴⁸.

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado tanto por testes de biologia molecular (RT-PCR) como por testes de detecção de antígeno ou ainda pelos testes imunológicos (sorologia).

O RT-PCR, reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa, identifica a presença do SARS-CoV-2 em amostras coletadas da nasofaringe em geral até o 8º dia de início dos sintomas, sendo o teste de escolha na fase aguda, preferencialmente entre o 3º e 7º dia da doença. O teste PCR amplifica sequências de ácido ribonucleico (RNA) do vírus, possibilitando sua identificação. A amostra para a realização do teste laboratorial é colhida através de *swab* do trato respiratório superior, nasofaringe ou orofaringe, ou do trato respiratório inferior, lavado broncoalveolar ou escarro. Entretanto, a sensibilidade é reduzida quando são utilizadas amostras com baixa carga viral. Apesar de ser o teste com maior acurácia na prática clínica, as potenciais desvantagens são os custos, o tempo necessário entre a coleta e a disponibilização do resultado e a necessidade de estrutura física e de equipe técnica qualificada.

O teste imunológico (sorologia por imunocromatografia, teste rápido para detecção de anticorpo IgM e/ou anticorpo IgG, teste enzimaimunoensaio - ELISA IgM ou imunoensaio por eletroquimioluminescência - ECLIA IgG) permite o diagnóstico da doença ativa ou pregressa, apresentando como principal limitação o tempo de espera para que o sistema imunológico do caso suspeito produza anticorpos em quantidade suficiente para ser detectado pelo teste. Os testes sorológicos com identificação de anticorpos IgM e IgG ao SARS-CoV-2, aplicados como testes rápidos ou processados em laboratório, não são recomendados para o diagnóstico de pacientes com sintomas de início recente. Ainda que esses testes apresentem boa acurácia diagnóstica em

pacientes com tempo de evolução do quadro entre oito e dez dias, apresentam utilidade limitada para o diagnóstico no quadro agudo, podendo ser úteis como auxiliares no diagnóstico da SIM-P.

Estudos prévios, comparando o teste sorológico rápido *versus* RT-PCR, mostraram que o teste sorológico rápido apresenta menor sensibilidade em crianças quando comparados a adultos (cerca de 70%), com melhor sensibilidade após 10 dias do início dos sintomas. Embora um resultado positivo confirme a doença, um teste negativo não pode excluir a presença de COVID-19 em crianças, especialmente no atendimento de quadros agudos^{49,50}.

Os testes de antígeno são testes que detectam a presença de um antígeno viral específico, geralmente proteínas do vírus, através de amostra coletada por *swab* de nasofaringe, e indicam a presença ou ausência de infecção aguda. O MS orienta a utilização dos testes rápidos de antígeno para auxiliar na conduta clínica imediata e/ou quando os testes moleculares forem indisponíveis. São mais acessíveis e com resultados mais rápidos do que os testes de RT-PCR, apesar de serem menos sensíveis. Em revisão sistemática sobre a acurácia deste grupo de testes, a sensibilidade em indivíduos sintomáticos foi de 73% comparada a 54% nos assintomáticos, enquanto que a especificidade é maior que 99% em ambos os grupos.

Em suma, a presença de resultados positivos nos testes diagnósticos é altamente sugestiva de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, considerando que a especificidade desses testes é alta e que não há evidências de reatividade cruzada. No entanto, em caso de teste não reagente, com alta probabilidade pré-teste de COVID-19, o resultado deve ser interpretado com cautela e a possibilidade de teste falso negativo deve ser levada em consideração^{48,51,52,53}.

2.9 SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

Apesar do SARS-CoV-2 provocar diferentes quadros clínicos respiratórios em crianças, a progressão para o acometimento do trato respiratório inferior está bem descrita, sendo a pneumonia a manifestação mais frequente e a SRAG a mais grave.

A prevalência da SRAG em populações pediátricas foi especialmente maior durante a variante Ômicron e suas subvariantes⁵⁴.

A síndrome gripal é considerada naquele paciente com tosse, dor de garganta ou coriza seguido ou não de: anosmia, ageusia, coriza, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e cefaleia. A SRAG é definida como a presença de dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto ou piora das condições clínicas de base. Em crianças, além dos itens acima, deve-se observar: batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência. Crianças, idosos e pessoas imunossuprimidas podem apresentar ausência de febre e sintomas atípicos^{48,51}.

Anormalidades pulmonares radiológicas podem estar presentes em cerca de metade dos pacientes pediátricos com dispneia e diferem daquelas observadas em adultos. Alterações em imagens torácicas frequentemente vistas em crianças podem ser unilaterais ou bilaterais, únicas ou múltiplas, e mais observados nos lobos inferiores. Aumento da densidade unilateral e alterações peribrônquicas bilaterais são comumente observadas, bem como opacidades em vidro fosco⁵⁴.

2.10 SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA PEDIÁTRICA

Como já explicitado acima, manifestações graves da COVID-19 incluem envolvimento pulmonar, podendo evoluir para a SRAG, e também extrapulmonar, como a SIM-P.

Desde abril de 2020, foram relatados casos de uma doença multissistêmica grave acometendo crianças e adolescentes, com alta taxa de morbimortalidade, inicialmente na Europa e América do Norte, ocorrendo dias ou meses após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2.

A SIM-P, com características semelhantes à doença de Kawasaki, afeta dois órgãos ou sistemas, tais como: cardíaco, renal, respiratório, hematológico, gastrointestinal, dermatológico ou neurológico. Apresenta-se comumente com febre persistente, astenia, erupção cutânea eritematosa polimórfica difusa, conjuntivite não purulenta e sintomas gastrointestinais proeminentes^{55,56}.

A SIM-P é uma condição rara que ocorre geralmente entre um e dois meses após uma infecção assintomática ou paucissintomática por SARS-CoV-2, com incidência no início da pandemia de 1 caso para cada 3.000 infecções em indivíduos com menos de 21 anos. A maioria dos casos apresenta exame laboratorial que indica infecção atual ou recente pelo SARS-CoV-2 (por biologia molecular ou sorologia) ou vínculo epidemiológico com caso confirmado para COVID-19. A síndrome está associada à resposta imune pós-infecciosa exagerada, com produção de auto-anticorpos produzidos contra antígenos teciduais específicos. Pesquisas iniciais encontraram altos títulos de anticorpos SARS-CoV-2 RBD IgG, anticorpos contra proteínas do nucleocapsídeo e anticorpos neutralizantes, além de uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias^{54,57,58,59}.

Embora o quadro clínico seja bastante semelhante à síndrome de Kawasaki, a SIM-P geralmente acomete crianças mais velhas, com alterações evidentes dos marcadores inflamatórios, disfunção cardíaca e potencial evolução para quadros graves, tais como choque e coagulopatia⁵⁹.

O diagnóstico da SIM-P foi estabelecido através de critérios propostos pelo MS (quadro 2), com base na definição de caso da OMS, tornando-se uma doença de notificação compulsória⁵⁹.

Quadro 2 – Definição de caso para síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica temporalmente associada à covid-19.

Definição de caso preliminar	
<p>Caso que foi hospitalizado ou óbito com:</p> <p>E</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presença de febre elevada (considerar o mínimo de 38°C) e persistente (≥ 3 dias) em crianças e adolescentes (entre 0 e 19 anos de idade). <p>E</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: <ul style="list-style-type: none"> - Conjuntivite não purulenta ou erupção cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos e pés); - Hipotensão arterial ou choque; - Manifestações de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevação de Troponina/NT-proBNP); - Evidência de coagulopatia (por TP, TTPa, D-dímero elevados); - Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal). <p>E</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marcadores de inflamação elevados, VHS, PCR ou procalcitonina, entre outros. <p>E</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afastadas quaisquer outras causas de origem infecciosa óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócica, ou estreptocócica. <p>E</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidência de Covid-19 (biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivos) ou história de contato com caso de Covid-19. 	<p>Comentários adicionais:</p> <p>Podem ser incluídos crianças e adolescentes que preencherem critérios totais ou parciais para a síndrome de Kawasaki ou choque tóxico, com evidência de infecção pelo SARS-CoV-2.</p>

Fonte: Adaptado pelo Ministério da Saúde, com base na definição de caso da OPAS/DMS (WHO/2019-nCoV/MIS_Children_CRF/2020.2), validada pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Instituto Evandro Chagas.

NT-proBNP - N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; TP - Tempo de protrombina; TTPa - Tempo de tromboplastina parcial ativada; VHS - Velocidade de hemossedimentação; PCR - Proteína C-reativa.

Fonte: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2020/boletim_epidemiologico_svs_40.pdf

2.11 MANEJO

Os dados sobre a utilização de tratamentos específicos para a COVID-19 em pacientes pediátricos permanecem limitados⁵⁴. Entre os antivirais, o Remdesivir chegou a ser avaliado em crianças através de um estudo não randomizado, porém o impacto do medicamento é controverso, não sendo utilizado rotineiramente na prática clínica pediátrica⁶⁰.

De acordo com o fluxograma de tratamento de COVID-19 do MS, crianças com sinais ou sintomas de gravidade, ou seja, saturação de O₂ ≤93% ou taquipneia ou tiragem intercostal ou alteração de ausculta, devem ser internadas e solicitados exames laboratoriais, radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de tórax com ultrabaixa dose de radiação. Os exames laboratoriais solicitados devem conter: hemograma, hemocultura, proteína C reativa, gasometria, função renal, eletrólitos,

transaminase glutâmico oxalacética, transaminase glutâmico pirúvica, desidrogenase láctica, D-dímero e troponina⁴⁸.

No caso de alterações que classifiquem o quadro clínico como grave, tais como taquipneia (≥ 70 rpm para menores de 1 ano e ≥ 50 rpm para crianças maiores de 1 ano), hipoxemia, desconforto respiratório, alteração da consciência, desidratação, dificuldade para se alimentar, lesão miocárdica ou alteração de enzimas hepáticas, a criança deve ser encaminhada para internação em leito de UTIP⁴⁸.

O tratamento preconizado é o de suporte à vida. Em caso de disfunção respiratória, deve ser fornecido suporte ventilatório pulmonar, através de oxigênio por cateter nasal, cateter nasal de alto fluxo, ventilação não-invasiva ou até mesmo VM nos quadros mais graves. Sugere-se a utilização de Oseltamivir empírico para casos moderados/graves de SRGA até negatificação de PCR para COVID-19 ou em casos positivos para Influenza⁴⁸.

Corticosteroides e outros imunomoduladores, apesar da falta de dados sistemáticos que suplantem o uso na pediatria, seguem as mesmas recomendações para o uso em adultos diagnosticados com COVID-19. Os benefícios dos corticosteroides foram demonstrados em vários ensaios clínicos, onde foi observado redução na mortalidade em adultos com COVID-19 que receberam oxigênio suplementar e Dexametasona. Deve-se considerar Metilprednisolona 2mg/kg/dia nos casos de SRAG.

Em relação à Cloroquina e à Hidroxicloroquina, o uso de ambas as medicações foi proscrito em adultos, por ausência de benefício clínico e aumento de eventos adversos, devendo ser evitado também em pediatria. O uso de Hidroxicloroquina associada ou não à Azitromicina não implicou melhora do estado clínico em comparação com o tratamento padrão⁶¹.

Não é recomendável o uso rotineiro de antibiótico, apenas em casos com suspeita de infecção bacteriana concomitante^{48,51}.

Em casos de SIM-P, recomenda-se o uso de imunoglobulina endovenosa 2 g/kg infundida em 8 a 12 horas, pois embora não tenha sido avaliado em ensaios clínicos randomizados, está suportado por séries de casos e evidências em patologias semelhantes, como doença de Kawasaki⁶². As demais intervenções devem ser individualizadas, tais como: corticoesteroides e imunomoduladores, nos casos com

apresentações moderadas e graves, naqueles que preenchem critérios completos ou parciais para a síndrome de Kawasaki e/ou síndrome de ativação macrofágica e na síndrome do choque tóxico refratária ao tratamento convencional; anticoagulantes, em caso de risco de eventos trombo-embólicos; e suporte inotrópico, em casos de disfunção ventricular e choque cardiogênico^{63,64}.

O principal objetivo do tratamento da SIM-P é a estabilização dos pacientes que possam apresentar manifestações potencialmente fatais, como o choque, e reduzir o risco de sequelas a longo prazo, tais como aneurisma de artéria coronária, fibrose miocárdica e anomalias de condução cardíaca⁶⁴.

2.12 SÍNDROME DA COVID LONGA

Embora a doença aguda e a mortalidade associadas à COVID-19 tenham sido o foco inicial das investigações, logo ficou claro que a doença nem sempre se apresenta como um quadro de curta duração e autolimitado, como em outras condições respiratórias virais.

A síndrome da COVID longa é uma condição multissistêmica heterogênea. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) define como condições pós-COVID uma gama de sintomas que afetam o sistema neurológico, cardiopulmonar, digestivo ou outros sistemas, que são persistentes por 4 semanas ou mais após a infecção por SARS-Cov-2, causando impacto na vida do paciente e não sendo explicados por um diagnóstico alternativo. A OMS usa uma definição semelhante, mas são necessários pelo menos 2 meses de sintomas⁴⁰.

Tal como acontece com os adultos, crianças também podem apresentar sintomas persistentes, ocorrendo principalmente em pessoas com 12 anos ou mais.

Existe uma marcada heterogeneidade nos dados existentes, mostrando que a COVID longa ocorre entre 0% e 27% das crianças diagnosticadas com COVID-19, porém raramente estas apresentam sintomas após 8 semanas do quadro agudo²⁰.

Um grande estudo de coorte de crianças nos Estados Unidos mostrou que pelo menos um quarto das crianças hospitalizadas com COVID-19 aguda ou SIM-P

apresentaram sintomas persistentes ou comprometimento da atividade por pelo menos 2 meses⁴⁰.

Uma metanálise mostrou que as cinco principais manifestações clínicas da COVID longa em crianças e adolescentes, entre 0 a 18 anos, foram: sintomas de humor, fadiga, distúrbios do sono, cefaleia e sintomas respiratórios. Assim, em crianças e adolescentes, as alterações mais comumente encontradas após o quadro agudo de infecção por SARS-CoV-2 são relativas ao sistema neuropsiquiátrico⁶⁵.

Vários estudos avaliaram o perfil de biomarcadores e citocinas de pacientes com COVID longa. Estudo prévio mostrou que, em comparação com pacientes sem sequelas, os pacientes que desenvolveram COVID longa apresentaram níveis mais elevados de interleucina (IL) 7 e 12, e níveis mais baixos de IL-10, IL-6 e IL-4⁶⁶.

A COVID longa representa um problema significativo para a saúde pública, não havendo diretrizes que orientem seu manejo ou tratamento específico. Por ser uma condição heterogênea, com manifestações clínicas multiformes, os critérios diagnósticos são vagos. Mais estudos são necessários para identificar biomarcadores específicos para guiar futuras estratégias preventivas ou de tratamento para COVID longa. Baseado nas evidências limitadas, a vacinação é a única forma de prevenir a COVID longa⁶⁶.

2.13 MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Até o momento, não existe tratamento efetivo para bloquear a propagação da COVID-19. Assim, uma série de intervenções não farmacológicas foram implementadas para reduzir a sua rápida transmissão, tais como distanciamento social, isolamento, obrigatoriedade de utilização de máscara facial e quarentena⁴¹.

As medidas de prevenção padrão, incluindo o uso de máscara e o distanciamento físico, demonstraram claramente reduzir a transmissão da infecção por SARS-CoV-2⁴⁰.

A higiene inadequada das mãos está associada ao aumento do risco de infecção entre profissionais de saúde. O uso rotineiro de produtos de limpeza com cloro ou etanol em domicílio foi associado à diminuição do risco de transmissão²¹.

Além disso, um estudo prévio realizado na China mostrou que o uso da máscara em casa antes do início dos sintomas reduz consideravelmente o risco de transmissão domiciliar²¹.

2.14 VACINAS

Na tentativa de combater o alastramento da pandemia, cientistas de todo o mundo iniciaram pesquisas com o intuito de produzir vacinas para controlar a disseminação do SARS-CoV-2. A aliança entre organismos internacionais, parcerias entre indústrias farmacêuticas, universidades e agências sanitárias possibilitou, em menos de um ano após a identificação do agente causador da COVID-19, o licenciamento de vacinas eficazes e seguras contra a doença⁶⁷.

As vacinas contra SARS-CoV-2 estão disponíveis para todas as pessoas a partir dos 6 meses de idade ou mais. Elas se provaram seguras e eficazes na redução do risco de quadros graves^{54,68}.

O Brasil iniciou seu programa de vacinação em janeiro de 2021, com disponibilização das primeiras doses para os grupos prioritários: profissionais da área da saúde, idosos, indígenas, quilombolas e pessoas com comorbidades. A primeira vacina aprovada para uso pela ANVISA foi a CoronaVac, produzida pelo Instituto Butantan, em parceria com o laboratório Sinovac Biotech^{4,11,69}.

Em janeiro de 2022, um ano após a aprovação da vacina CoronaVac para uso emergencial no Brasil, a ANVISA autorizou a ampliação do uso da vacina para crianças e adolescentes de 5 a 17 anos de idade^{11,12}.

Em julho de 2022, a ANVISA aprovou, por unanimidade, a extensão do uso da CoronaVac para crianças entre 3 e 5 anos. A decisão foi sustentada por uma pesquisa realizada no Chile nessa faixa etária, a qual demonstrou redução importante nas taxas de internação tanto em enfermaria como também em UTIP após a vacinação.

Finalmente, a ampliação da imunização ativa com CoronaVac para a faixa etária a partir dos 6 meses de idade ocorreu em dezembro de 2022^{12,70}.

Além da CoronaVac, outra vacina que foi aprovada pela ANVISA para uso na população pediátrica foi a Pfizer BioNTech (BNT162b2). A vacina Pfizer está

registrada na ANVISA desde fevereiro de 2021, para aplicação a partir dos 16 anos, com posterior aprovação para a faixa etária de 12 a 16 anos em junho de 2021, e para 5 a 11 anos em dezembro de 2021^{13,14}.

No ano seguinte, em setembro de 2022, houve aprovação para aplicação nas crianças entre 6 meses e 5 anos⁷¹.

A vacina CoronaVac/Sinovac contém o vírus SARS-CoV-2 cultivado em uma colônia de células e depois quimicamente inativado com β -propionolactona, purificado e adsorvido em hidróxido de alumínio. A aplicação se dá por via intramuscular^{67,72}. E como todo o vírus é apresentado ao sistema imunológico, as respostas imunológicas têm como alvo não apenas a proteína S do SARS-CoV-2, mas também outras proteínas virais⁷³.

A vacina BNT162b2 (Pfizer BioNTech) utiliza nanopartículas lipídicas para proteger o mRNA codificador da proteína S estabilizado por pré-fusão na rota para o espaço intracelular. A aplicação também é realizada no indivíduo por via intramuscular. O hospedeiro utiliza o mRNA para produzir a proteína alvo, a proteína S, que induz uma resposta imunológica específica. Ou seja, a informação genética do antígeno é entregue ao invés do próprio antígeno, e o antígeno é então expresso nas células do indivíduo vacinado. A elevada eficácia da vacina está associada a poucos eventos adversos, embora a reatogenicidade local e sistêmica sejam comuns^{72,73}.

Após a aprovação e o início da vacinação na faixa etária pediátrica, estudos para avaliação da efetividade das vacinas em uso em crianças no mundo real foram realizados.

Um estudo de coorte chileno teve como objetivo a avaliação da efetividade vacinal após 14 dias ou mais da aplicação da segunda dose da CoronaVac no país, na faixa etária entre 6 e 16 anos, durante a circulação principalmente da variante Delta, mas com alguns registros da variante Ômicron. Os resultados mostraram que a efetividade estimada foi de 74,5% na prevenção de COVID-19, 91% na prevenção de hospitalização e 93,8% na prevenção de internação em UTIP⁷⁴.

Outro estudo brasileiro, observacional, utilizando um banco de dados nacional, estimou a efetividade da CoronaVaC em crianças entre 6 e 11 anos durante a circulação da variante Ômicron. Os resultados demonstraram que após 14 dias ou mais da aplicação da segunda dose da vacina os níveis de proteção contra infecção

sintomática pela variante Ômicron foram baixos (39,8%), porém com 59,2% de efetividade contra internações hospitalares por COVID-19¹⁶.

As infecções por SARS-CoV-2 prevenidas pela vacina Pfizer BioNtech diferiram de acordo com a variante, segundo dados de um estudo de coorte prospectivo americano com inclusão de crianças e adolescentes entre 5 e 15 anos. A efetividade ajustada entre 14 a 149 dias após a segunda dose da vacina foi 87% contra a infecção pela variante Delta e 59% contra a Ômicron. Aproximadamente metade de todas as infecções por Ômicron (51%) foram assintomáticas em comparação com cerca de um terço das infecções pela variante Delta (34%)⁷⁵.

A durabilidade da proteção contra a COVID-19 grave após a vacinação completa é incerta. No intuito de avaliar a duração da proteção, outro estudo norte americano foi conduzido, incluindo adolescentes de 12 a 18 anos de idade. Foram categorizados como totalmente vacinados se a segunda dose de BNT162b2 tivesse sido administrada pelo menos 14 dias antes do início da doença. Durante o período de predominância da variante Delta, a efetividade da vacinação completa contra hospitalização por COVID-19 entre adolescentes de 12 a 18 anos de idade foi de 93% entre 2 a 22 semanas após a vacinação e 92% entre 23 a 44 semanas. Em contraste, durante o período Ômicron, a efetividade da vacina contra a hospitalização por COVID-19 foi de 43% entre 2 a 22 semanas e 38% entre as 23 a 44 semanas. A efetividade de duas doses de BNT162b2 contra qualquer hospitalização por COVID-19 foi menor durante o período Ômicron do que durante o período Delta em adolescentes de 12 a 18 anos de idade, mas a vacinação evitou a maior parte de casos potencialmente fatais em ambos os períodos⁷⁶.

Atualmente, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil adotou como esquema vacinal contra COVID-19 o seguinte esquema:

- 6 meses a 4 anos, 11 meses e 29 dias: 3 doses monovalentes Pfizer, com intervalo de 4 semanas entre a primeira e a segunda doses e intervalo de 8 semanas entre a segunda e a terceira doses.

- 3 anos a 4 anos, 11 meses e 29 dias: 2 doses monovalentes CoronaVac, com intervalo de quatro semanas entre a primeira e segunda doses, com recomendação de uma dose de reforço. Há indicação de uma dose de reforço preferencialmente com

a vacina da Pfizer, com intervalo de quatro meses após a segunda dose recebida. Na indisponibilidade desta, o reforço poderá ser realizado com a vacina CoronaVac.

- 5 anos a 11 anos, 11 meses e 29 dias: duas doses monovalentes das vacinas COVID-19. Aqueles que iniciaram o esquema com a CoronaVac, o intervalo entre as doses é de quatro semanas, e, para as crianças que iniciaram o esquema com a Pfizer, o intervalo é de oito semanas após a primeira dose. A dose de reforço deve ser feita com intervalo mínimo de quatro meses após a segunda dose.

- 12 anos a 17 anos, 11 meses e 29 dias: esquema primário utilizando duas doses das vacinas COVID-19 monovalentes e o reforço com intervalo mínimo de 4 meses entre as doses⁷⁷.

A partir de janeiro de 2024, a vacina COVID-19 pediátrica foi incorporada no Calendário Nacional de Vacinação, com o apoio da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Infectologia. Todas as vacinas incluídas no PNI e utilizadas na rotina de vacinação de crianças e adolescentes, pela lei brasileira, têm caráter obrigatório, conforme previsto no Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA)⁷⁸.

Em razão da redução da resposta imunológica ao longo do tempo, principalmente em idosos e após o surgimento da variante Ômicron, em fevereiro de 2023 foi iniciada a aplicação de doses de reforço no Brasil, com as vacinas bivalentes da empresa Pfizer, visando à recuperação da resposta protetora. As vacinas bivalentes oferecem proteção contra mais de uma cepa do vírus. Duas vacinas foram aprovadas para uso, de acordo com a ANVISA: a bivalente BA1, que oferece proteção contra a variante original e contra a variante Ômicron BA1, e a bivalente BA4/BA5, que oferece proteção contra a variante original e contra a variante Ômicron BA4/BA5. Atualmente, ambas as vacinas estão disponíveis como dose de reforço após o esquema de vacinação monovalente a partir dos 18 anos ou acima de 12 anos na população com comorbidades, com intervalo de 4 meses da última dose recebida^{79,80,81}.

Em dezembro de 2023, mais uma vacina foi aprovada para uso pela ANVISA: a Comirnaty monovalente contra a COVID-19 para a variante XBB 1.5, também fabricada pelo laboratório farmacêutico Pfizer. Ela pode ser aplicada a partir dos 6 meses de idade e, futuramente, poderá ser incorporada ao PNI^{82,83}.

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa passível de prevenção por vacinas, especialmente suas formas graves. Embora a COVID-19 grave seja menos frequente em crianças e em adolescentes, os efeitos diretos e indiretos da doença na saúde destes grupos são substanciais.

Com a progressão da vacinação completa, houve redução importante das hospitalizações e óbitos pela infecção por SARS-CoV-2⁵⁴.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o risco de hospitalização por síndrome respiratória aguda grave em decorrência da COVID-19 nas faixas etárias brasileiras de 5 anos completos até 11 anos, 11 meses e 29 dias e de 12 anos completos até 17 anos, 11 meses e 29 dias, de acordo com o *status* vacinal.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Caracterizar o impacto da COVID-19 nas faixas etárias estudadas em relação à internação por SRAG, VM e óbito;
 - Caracterizar a amostra de pacientes internados quanto às suas características epidemiológicas (sexo, faixa etária e raça).
-

4 HIPÓTESE

Apesar da disponibilidade das vacinas contra a COVID-19 no SUS e dos resultados de estudos anteriores mostrando elevada efetividade na população pediátrica, com redução de internação, necessidade de suporte ventilatório por SRAG e mortalidade, a resistência à aplicação da vacina é alta, principalmente em razão da existência de dúvidas por parte dos responsáveis em questões referentes à relação risco-benefício em crianças, especialmente relacionadas à eficácia e ao perfil de segurança, muito associadas.

No Brasil, o auge da cobertura vacinal na faixa etária pediátrica ocorreu durante o período de circulação da variante Ômicron. No entanto, estudos prévios já demonstraram queda nos níveis de proteção contra infecção pela variante Ômicron, bem como redução da efetividade contra internações hospitalares em crianças e adolescentes que receberam a vacina contra a cepa original do SARS-CoV-2.

Assim, a hipótese do presente trabalho é a de que pacientes pediátricos com esquema vacinal completo apresentam menos internações por SRAG, necessidade de suporte ventilatório invasivo e óbitos decorrentes da COVID-19 quando comparados com crianças com esquema vacinal incompletos ou não vacinados, e não há diferenças nestes desfechos em relação às duas vacinas disponíveis.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo de base populacional realizado com toda população brasileira nas faixas etárias de 5 anos completos até 11 anos, 11 meses e 29 dias e de 12 anos completos até 17 anos, 11 meses e 29 dias.

5.2 COLETA DE DADOS

A base de dados utilizada para obtenção de todas as informações relacionadas a hospitalizações de crianças e adolescentes em decorrência de SRAG associada à COVID-19 foi o OpenDataSUS, que consiste em um banco robusto de abrangência nacional cujos dados são provenientes do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), do MS. Esse sistema é utilizado para a notificação compulsória de casos de SRAG com necessidade de internação ou óbitos por SRAG, em hospitais públicos e privados, desde abril de 2020. O OpenDataSUS é um banco de acesso aberto que contém dados individuais anonimizados de todos os pacientes internados por SRAG no Brasil entre os anos de 2021 e 2023, no qual constam dados demográficos do paciente como a data de nascimento, sexo, presença de fatores de risco e dados clínicos como a data do início do quadro clínico, os sinais e sintomas apresentados, os resultados dos testes diagnósticos para os vírus respiratórios, incluindo o SARS-CoV2, as vacinas contra COVID-19 realizadas pelos pacientes hospitalizados, incluindo as datas e o tipo/fabricante da vacina, e os desfechos, como necessidade de suporte ventilatório invasivo e óbito. No dia 29 de janeiro de 2024, o sistema de registro foi atualizado com melhorias nos formulários de casos suspeitos de síndrome gripal suspeita de COVID-19⁸⁸.

Para comparação da incidência de hospitalização relacionada à SRAG por COVID-19 de acordo com o *status* vacinal, foi utilizado o banco de dados do Vacinômetro COVID-19, sistema do MS com dados do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), que abrange toda a população brasileira. Foram coletadas informações sobre o número de doses de vacina contra COVID-19 e tipo/fabricante

administradas a cada dia no período analisado nas faixas etárias analisadas no presente estudo. Os filtros utilizados para seleção dos pacientes foram: ano da vacina, doses (primeira e segunda) e vacina (fabricante). Os dados das vacinas compostas por mRNA (BNT162b2) foram extraídos com os nomes COVID-19 - Pfizer Comirnaty, COVID-19 pediátrica - Pfizer Comirnaty e COVID-19 Pfizer - Cominarty pediátrica. Os dados das vacinas compostas por vírus inativado foram extraídos com os nomes COVID-19 Sinovac/Butantan - Coronavac ou COVID-19 Sinovac – Coronavac⁸⁶.

Como denominador, foi utilizado o último censo brasileiro de 2022, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), cuja margem de erro relativo é de 0,06%. O censo do IBGE dividiu a população residente no Brasil de acordo com a faixa etária entre 5 a 9 anos, 10 a 14 anos e 15 a 19 anos. Para estabelecimento da população de acordo com a faixa etária do estudo, as populações entre 10 a 14 anos e 15 a 19 anos foram divididas por 5 (número de anos) e multiplicadas pelo número de anos contidos em cada faixa etária do estudo (ref 20). O número de indivíduos não vacinados foi estimado subtraindo o número de indivíduos com uma ou duas doses do total de indivíduos da população da faixa etária em análise. O número de indivíduos com uma dose foi estimado de maneira acumulativa por data de vacinação, enquanto que para cada indivíduo que recebia a segunda dose era descontado um indivíduo do grupo anterior⁸⁹.

Todos os sistemas disponibilizam publicamente os dados citados acima através de suas páginas eletrônicas.

Os dados referentes à aplicação das vacinas foram extraídos do SI-PNI em 10 de março de 2024, e armazenados em formato "csv". Os dados relativos aos desfechos foram extraídos do OpenDataSUS em 10 de janeiro de 2024, com nova conferência no dia 15 de março de 2024, após atualização do sistema, e também armazenados em formato "csv". As informações para as estimativas populacionais foram obtidas do censo de 2022 do IBGE, em 10 de janeiro de 2024, e igualmente armazenadas em formato "csv". As taxas foram calculadas com base no número de eventos dos desfechos de interesse dividido por seus respectivos denominadores (não vacinados no período, parcialmente vacinados no período e totalmente vacinados no período), multiplicado por 100.000. Todos os dados foram estratificados para as faixas etárias em estudo (5 anos completos até 11 anos, 11 meses e 29 dias e 12 anos completos até 17 anos, 11 meses e 29 dias).

Para minimização do viés, os dados foram coletados e avaliados por duas pessoas de forma independente.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os indivíduos das faixas etárias descritas acima internados pela SRAG decorrente da COVID-19 com confirmação laboratorial durante o período de janeiro até dezembro de 2022, e excluídos indivíduos que receberam vacinas que não eram rotineiramente feitas nas faixas etárias em estudo (OxfordAstrazeneca e Janssen).

Foi considerado critério laboratorial para diagnóstico de COVID-19 o teste RT-PCR detectável ou a pesquisa de antígeno reagente.

5.4 DESFECHOS

A exposição avaliada foi o *status* vacinal, categorizado em 3 grupos: completamente vacinados, parcialmente vacinados e não vacinados. O grupo não vacinado foi classificado como aquele que não recebeu a vacina, ou com primeira dose aplicada menos de 14 dias antes do início dos sintomas. O grupo parcialmente vacinado foi classificado como aquele com primeira dose aplicada 14 dias ou mais antes do início dos sintomas, ou com segunda dose aplicada menos de 14 dias antes do início dos sintomas. O grupo completamente vacinado foi classificado como aquele que recebeu a segunda dose 14 dias ou mais antes do início dos sintomas.

Os desfechos avaliados foram risco de internação por SRAG, VM e óbito decorrentes da COVID-19.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados da população entre 5 anos completos e 11 anos, 11 meses e 29 dias foi realizada entre a 10^a e a 34^a semana epidemiológica, coincidindo com o período de maior cobertura vacinal nesta faixa etária. Na faixa etária entre 12 anos completos e 17 anos, 11 meses e 29 dias, a análise foi realizada entre a 1^a e a 22^a

semana epidemiológica, período anterior ao início da aplicação da dose de reforço nos adolescentes.

Para análise estatística foi utilizado o modelo de regressão de Quasipoisson para estimar o risco relativo em relação ao desfecho. No modelo, foi realizada a incorporação dos dados de estrato vacinal (não vacinado, parcialmente vacinado e totalmente vacinado) para cada variável de interesse (taxa de SRAG, necessidade de VM e taxa de óbito). As tabelas descritivas foram geradas para apresentar valores e proporções relevantes. O teste qui-quadrado de Pearson, o teste exato de Fisher e o teste Kruskal-Wallis foram utilizados para avaliar a significância estatística das associações. O nível de significância foi estabelecido em 5% para todas as análises. A análise estatística foi conduzida no ambiente R, versão 4.1.2, utilizando os pacotes "tidyverse", "vroom", "gtsummary".

Para aumentar a reprodutibilidade dos dados, o *script* de análise, bem como o banco de dados utilizado para ajuste de dados, estão disponíveis no seguinte endereço: https://github.com/gped/cov_vac.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de um estudo com dados secundários abertos e anonimizados disponíveis no OpenDataSUS e Vacinômetro COVID-19, não necessitando apreciação ética perante a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

6 RESULTADOS

A população total das crianças brasileiras entre 5 e 11 anos no período de janeiro até dezembro de 2022 era de 19.219.424. A população total dos adolescentes brasileiros entre 12 e 17 anos no período de janeiro até dezembro de 2022 era de 22.580.918.

Nos períodos analisados no presente estudo, 2.431 crianças e adolescentes brasileiros foram internados por diagnóstico de SRAG decorrentes da COVID-19, de acordo com os critérios de inclusão do estudo (figura 2).

As características clínicas e demográficas dos participantes hospitalizados por SRAG, estratificados de acordo com o status vacinal, estão demonstradas nas tabelas 1 e 2.

Figura 2 – Fluxograma de seleção dos pacientes para inclusão no estudo.

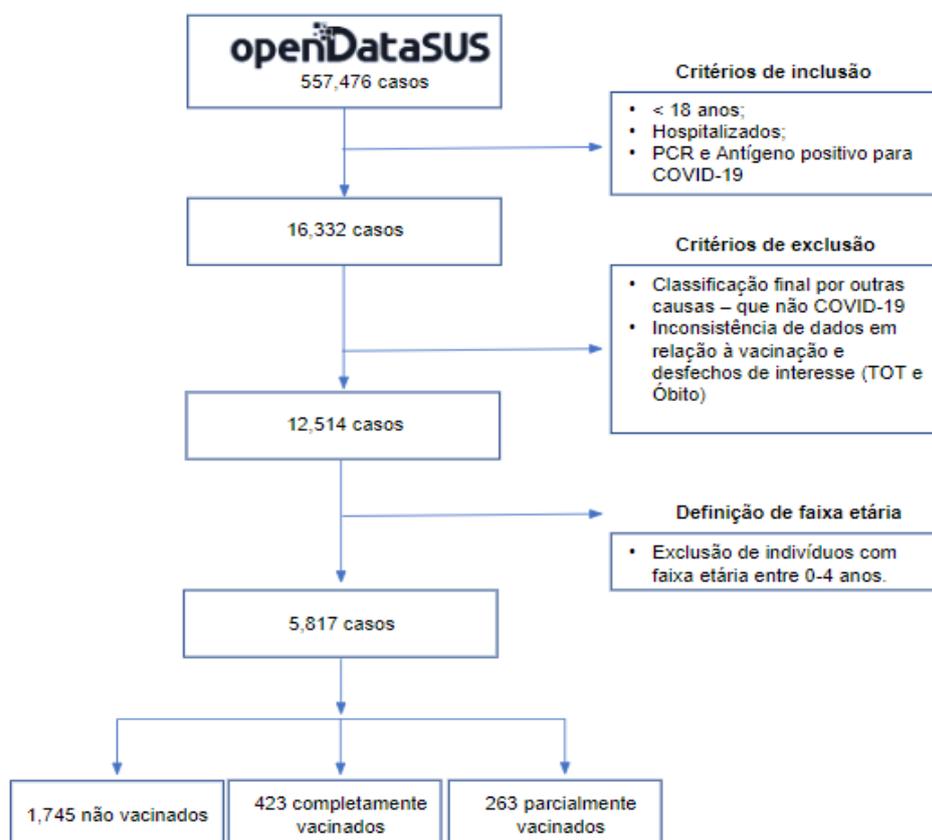


Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes internados por SRAG na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.

	Não vacinado N = 1.353¹	Parcialmente vacinado N = 151¹	Completamente vacinado N = 241¹	Valor de p
Idade	7.00 (6.00, 9.00)	7.00 (6.00, 8.00)	8.00 (6.00, 9.00)	<0.01
Sexo				0.92
Masculino	766 (57%)	82 (54%)	136 (56%)	
Raça/Cor				0.04
Branco	611 (45%)	75 (50%)	112 (46%)	
Preto	37 (2.7%)	5 (3.3%)	8 (3.3%)	
Pardo	413 (31%)	49 (32%)	73 (30%)	
Demais	292 (21,2%)	22 (15%)	48 (20,4%)	
Comorbidades	351 (26%)	59 (39%)	77 (32%)	<0.001
Região				<0.001
Centro-Oeste	198 (15%)	19 (13%)	31 (13%)	
Nordeste	141 (10%)	10 (6.6%)	17 (7.1%)	
Norte	67 (5.0%)	7 (4.6%)	3 (1.2%)	
Sudeste	596 (44%)	78 (52%)	139 (58%)	
Sul	351 (26%)	37 (25%)	51 (21%)	
VM	112 (8.3%)	11 (7.3%)	13 (5.4%)	0.31
Coinfecção	97 (7.2%)	8 (5.3%)	8 (3.3%)	0.06
Obesidade	7 (2.7%)	3 (5.7%)	0 (0%)	0.22
Óbito	42 (3.1%)	3 (2.0%)	2 (0.8%)	0.10

¹Mediana (IQR); n (%). ²Teste de Kruskal-Wallis; Teste qui-quadrado de Pearson; Teste exato de Fisher.

Tabela 2 – Características clínicas e demográficas dos pacientes internados por SRAG na faixa etária entre 12 anos e 17 anos.

	Não vacinado N = 392¹	Parcialmente vacinado N = 112¹	Completamente vacinado N = 182¹	Valor de p
Idade	15.00 (13.00, 16.00)	15.00 (13.00, 16.00)	15.00 (14.00, 16.00)	0.11
Sexo				0.67
Masculino	190 (48%)	51 (46%)	81 (45%)	
Raça/Cor				<0.01
Branco	153 (39%)	53 (47%)	93 (51%)	
Preto	8 (2.0%)	0 (0%)	7 (3.8%)	
Pardo	156 (40%)	48 (43%)	48 (26%)	
Demais	75 (19,3%)	11 (9,8%)	34 (19,1)	
Comorbidades	193 (49%)	53 (47%)	73 (40%)	<0.04
Região				<0.01
Centro-Oeste	49 (13%)	13 (12%)	18 (9.9%)	
Nordeste	77 (20%)	21 (19%)	24 (13%)	
Norte	18 (4.6%)	6 (5.4%)	3 (1.6%)	
Sudeste	154 (39%)	45 (40%)	86 (47%)	
Sul	94 (24%)	27 (24%)	51 (28%)	
VM	47 (12%)	12 (11%)	17 (9.3%)	0.62
Coinfecção	4 (1.0%)	1 (0.9%)	3 (1.6%)	0.93
Obesidade	4 (3.2%)	3 (6.7%)	3 (5.6%)	0.45
Óbito	35 (8.9%)	4 (3.6%)	12 (6.6%)	0.14

¹Mediana (IQR); n (%). ²Teste de Kruskal-Wallis; Teste qui-quadrado de Pearson; Teste exato de Fisher.

Na faixa etária entre 5 anos e 11 anos, 1.353 dos hospitalizados por SRAG não eram vacinados, 151 destes eram parcialmente vacinados e 241 eram completamente vacinados. Na faixa etária entre 12 anos e 17 anos, 392 hospitalizados por SRAG não eram vacinados, 112 eram parcialmente vacinados e 182 eram completamente vacinados.

A mediana de idade na faixa etária entre 5 anos e 11 anos foi de 7 anos nos grupos não vacinados e parcialmente vacinados e 8 anos no grupo completamente vacinados. Na faixa etária entre 12 anos e 17 anos, a mediana de idade foi de 15 anos em todos os grupos.

As regiões com maior percentual de internações na faixa etária entre 5 anos e 11 anos foram, nesta ordem, Sudeste, Sul, Centro-Oeste, Nordeste e Norte, em todos os grupos vacinais. Entre a faixa etária de 12 anos até 17 anos, as regiões com maior percentual de internações foram, nesta ordem, Sudeste, Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Norte, em todos os grupos vacinais.

Não houve diferença estatística entre os grupos não vacinados, parcialmente vacinados e completamente vacinados quanto à VM, à existência de coinfeção, obesidade e evolução para o óbito nas faixas etárias em estudo.

A efetividade vacinal encontrada para SRAG decorrente da COVID-19 na comparação entre não vacinados e parcialmente vacinados, e não vacinados e completamente vacinados, na faixa etária entre 5 anos e 11 anos foi 87% e 83%, respectivamente ($p < 0,01$). Na faixa etária entre 12 anos e 17 anos, a efetividade vacinal foi 58% na comparação entre não vacinados e parcialmente vacinados e 74% entre não vacinados e completamente vacinados ($p < 0,01$) (tabelas 3 e 4) (figuras 3 e 4).

Para VM entre os internados por SRAG decorrente da COVID-19, a efetividade vacinal entre não vacinados e parcialmente vacinados, e não vacinados e completamente vacinados, na faixa etária entre 5 anos e 11 anos, foi 88% e 90%, respectivamente ($p < 0,01$). Na faixa etária entre 12 anos e 17 anos, a efetividade vacinal foi 64% na comparação entre não vacinados e parcialmente vacinados e 80% entre não vacinados e completamente vacinados ($p < 0,05$) (tabelas 3 e 4) (figuras 5 e 6).

A efetividade vacinal para óbito por SRAG decorrente da COVID-19 entre não vacinados e parcialmente vacinados, e não vacinados e completamente vacinados, nas faixas etárias entre 5 anos e 11 anos, foi de 99,3% e 99,6%, respectivamente. Entre 12 anos e 17 anos, a efetividade vacinal foi 84% para o grupo parcialmente vacinado e 80% para o grupo completamente vacinado, quando comparados ao grupo não vacinado ($p < 0,01$) (tabelas 3 e 4) (figuras 7 e 8).

Tabela 3 – Efetividade vacinal contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.

Estrato vacinal 5 -11 anos	Risco relativo	Valor de p	IC 2,5	IC 97,5
SRAG				
Parcialmente vacinados	0,13	<0.01	0,08	0,21
Completamente vacinados	0,17	<0.01	0,11	0,26
VM				
Parcialmente vacinados	0,12	<0.01	0,05	0,23
Completamente vacinados	0,10	<0.01	0,04	0,20
Óbito				
Parcialmente vacinados	0,07	<0.01	0,02	0,20
Completamente vacinados	0,04	<0.01	0,01	0,15

Figura 3 – Taxa de SRAG de acordo com estrato vacinal na população entre 5 e 11 anos.

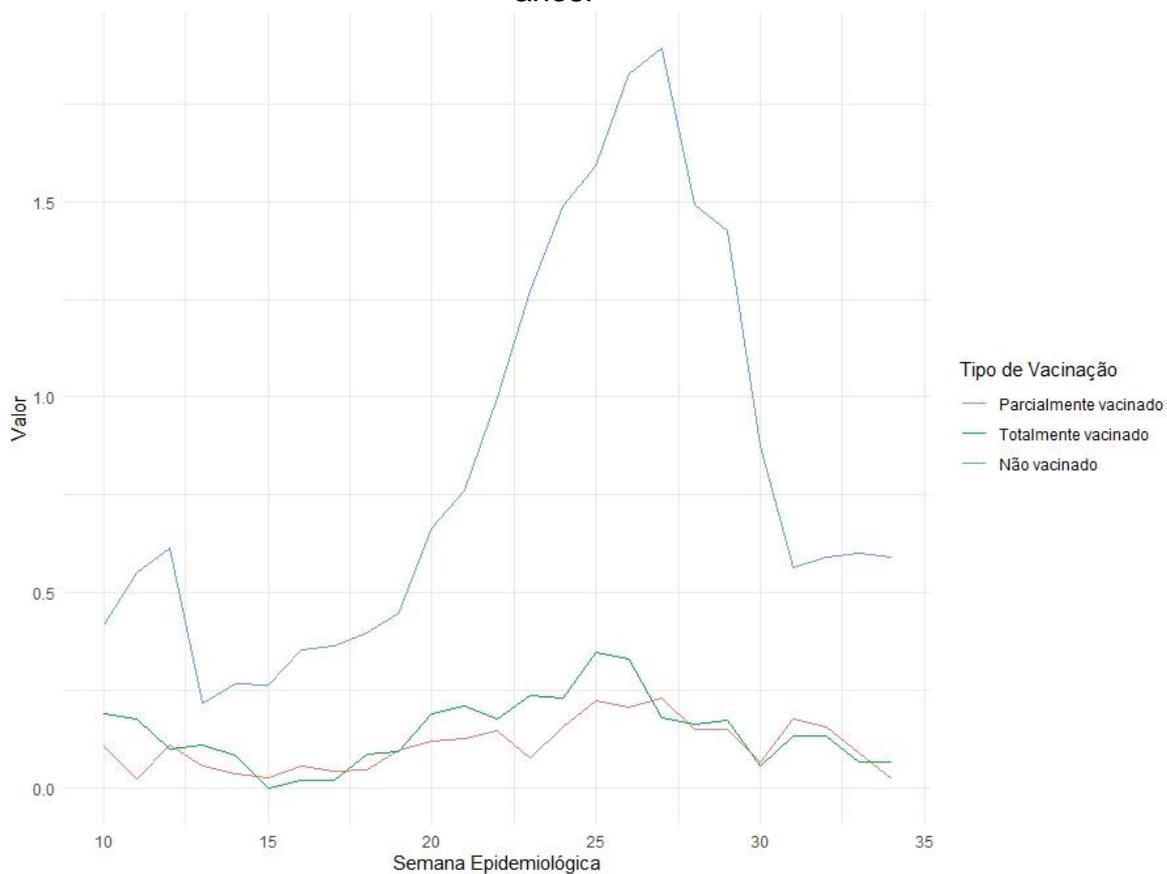


Tabela 4 – Efetividade vacinal contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 12 anos e 17 anos.

Estrato vacinal 12 - 17 anos	Risco relativo	Valor de p	IC 2,5	IC 97,5
SRAG				
Parcialmente vacinados	0,42	<0.01	0,20	0,81
Completamente vacinados	0,26	<0.01	0,11	0,56
VM				
Parcialmente vacinados	0,36	0.02	0,14	0,80
Completamente vacinados	0,20	0.01	0,06	0,52
Óbito				
Parcialmente vacinados	0,16	<0.01	0,04	0,46
Completamente vacinados	0,20	<0.01	0,06	0,52

Figura 4 – Taxa de SRAG de acordo com estrato vacinal na população entre 12 e 17 anos.

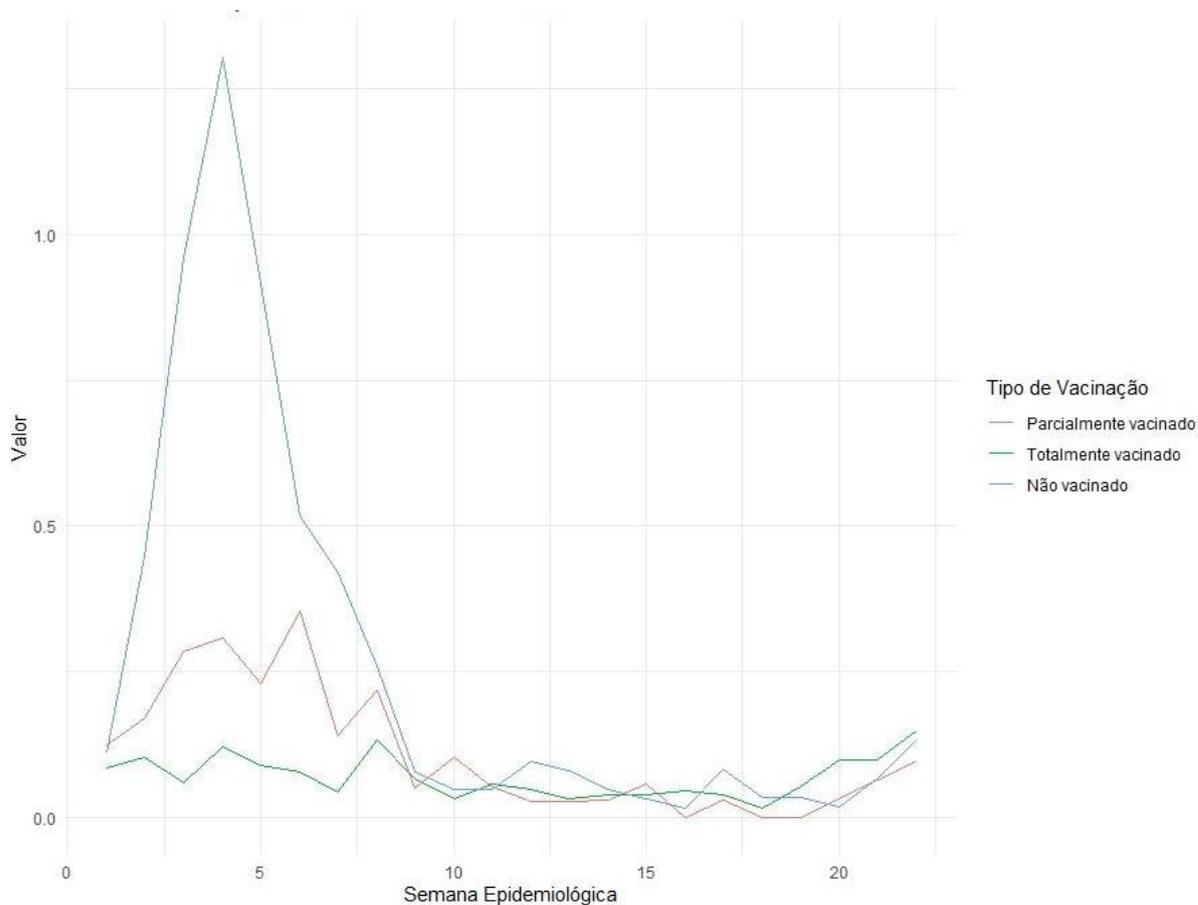


Figura 5 – Taxa de VM de acordo com estrato vacinal na população entre 5 e 11 anos.

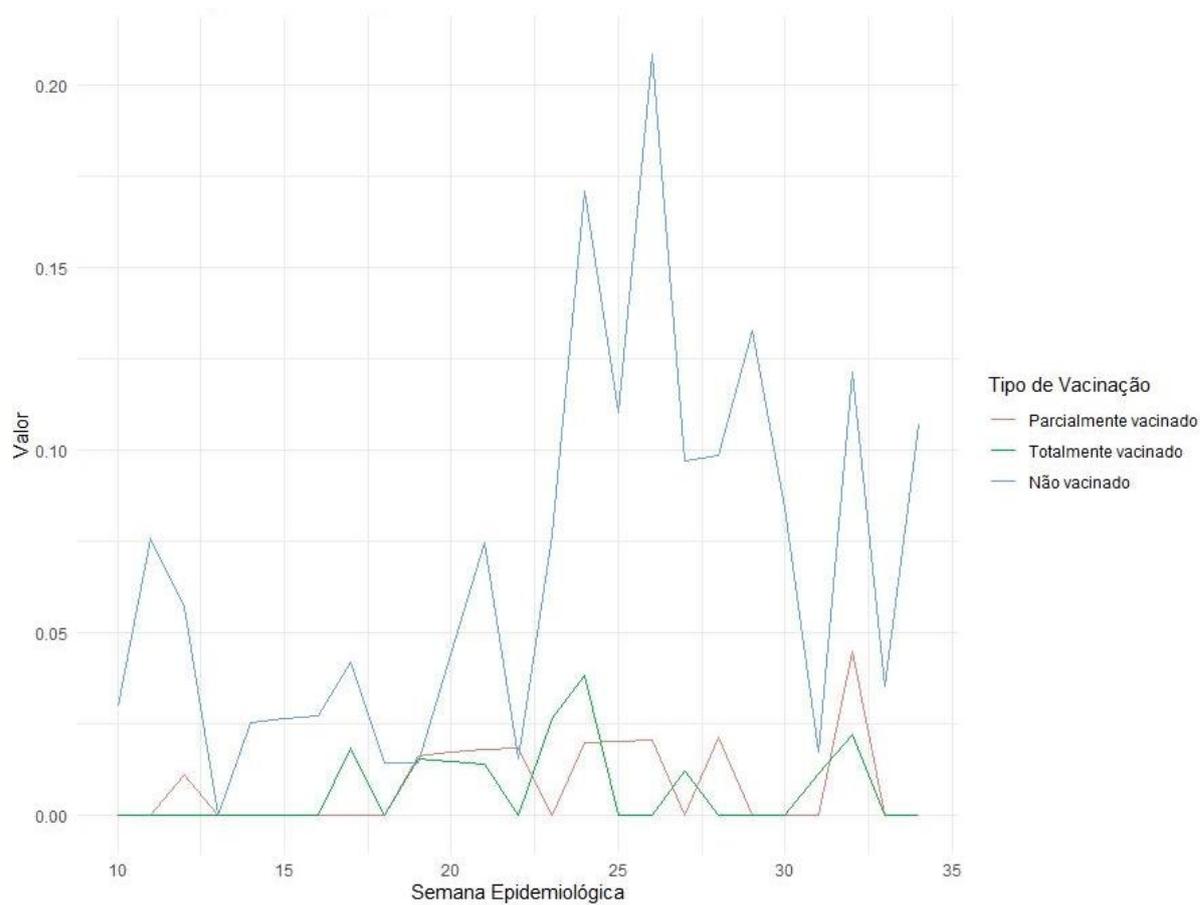


Figura 6 – Taxa de VM de acordo com estrato vacinal na população entre 12 e 17 anos.

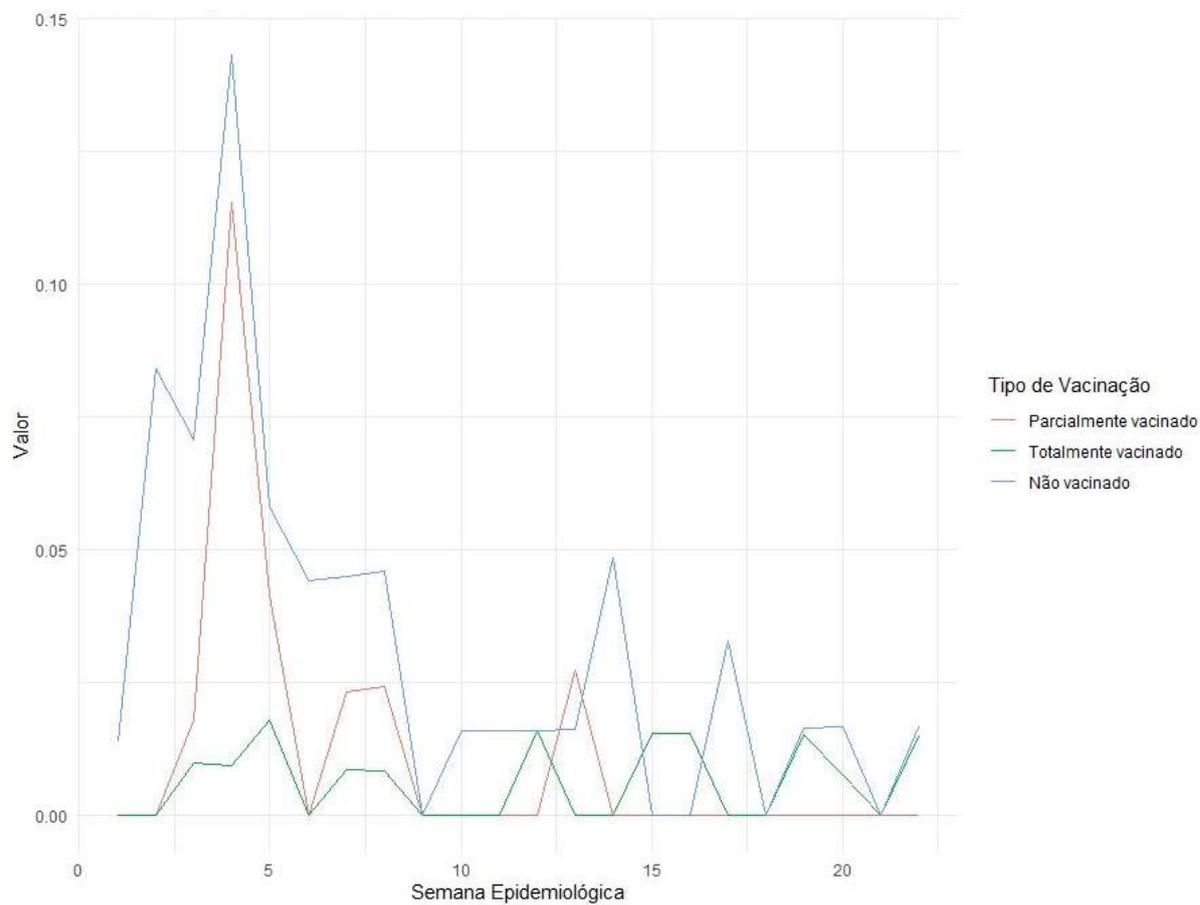


Figura 7 – Taxa de óbito de acordo com estrato vacinal na população entre 5 e 11 anos.

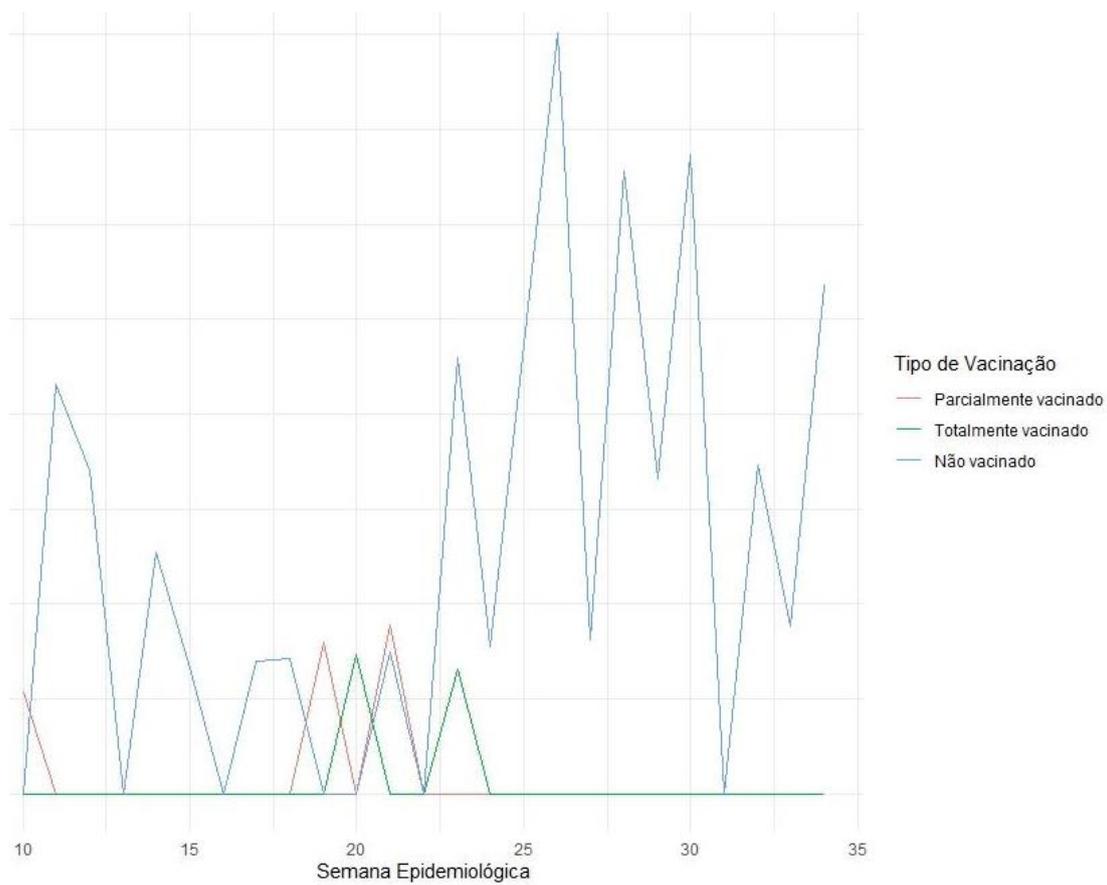
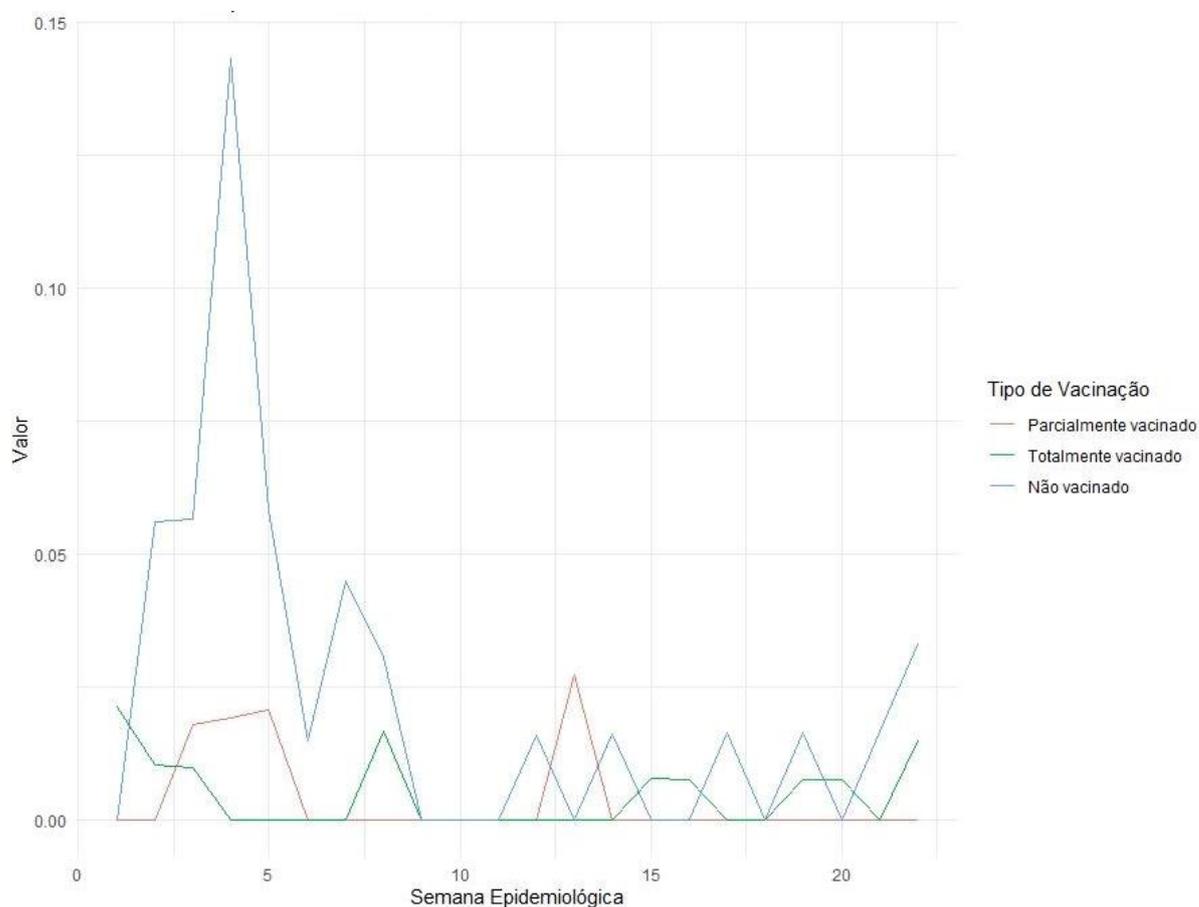


Figura 8 – Taxa de óbito de acordo com estrato vacinal na população entre 12 e 17 anos.



Dentre os pacientes que desenvolveram SRAG, na faixa etária entre 5 e 11 anos, no grupo parcialmente vacinados, 72% receberam a vacina BNT162b2 e 28% a vacina CoronaVac. No grupo completamente vacinados, 52% receberam a vacina BNT162b2 e 48% a vacina CoronaVac.

Dentre os pacientes que desenvolveram SRAG, na faixa etária entre 12 e 17 anos, no grupo parcialmente vacinados, 2% receberam a vacina BNT162b2 e 98% a vacina CoronaVac. No grupo completamente vacinados, 91% receberam a vacina BNT162b2 e 9% a vacina CoronaVac.

Na comparação entre as duas vacinas, BNT162b2 e CoronaVac, tendo como grupo de referência para a análise estatística o grupo CoronaVac, a única diferença observada foi na faixa etária entre 5 e 11 anos, no grupo parcialmente vacinado, com

redução 62% maior do risco de internação por SRAG naqueles que receberam uma dose de CoronaVac ($p < 0,01$) (tabelas 5 e 6).

A comparação dos desfechos entre as duas vacinas na faixa etária entre 12 e 17 anos não foi realizada, já que o percentual de cobertura vacinal pelas duas vacinas foi muito divergente, não havendo poder para comparar ambos os imunizantes.

Tabela 5 – Comparação entre a vacinação parcial com Coronavac e BNT162b2 contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.

Vacinação parcial 5 - 11 anos	Risco relativo	Valor de p	IC 2,5	IC 97,5
SRAG				
Coronavac	0,38	<0.01	0,24	0,58
VM				
Coronavac	0,38	0.16	0,08	1,32
Óbito				
Coronavac	0	0.99	-	-

Tabela 6 – Comparação entre a vacinação completa com CoronaVac e BNT162b2 contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.

Vacinação completa 5 - 11 anos	Risco relativo	Valor de p	IC 2,5	IC 97,5
SRAG				
Coronavac	1,68	<0.43	0,47	6,92
VM				
Coronavac	0,35	<0.12	0,08	1,18
Óbito				
Coronavac	0	0.99	-	-

7 DISCUSSÃO

Nesta análise, utilizando um banco de dados de registro nacional de base populacional incluindo todos os indivíduos com idade entre 5 e 17 anos de idade no Brasil, a vacinação com CoronaVac ou BNT162b2 mostrou-se efetiva na redução das taxas de hospitalização por SRAG, bem como na redução das taxas de VM e óbitos decorrentes da SRAG por COVID-19, permitindo inferir que os imunizantes utilizados são capazes de induzir boa resposta imune na população em estudo durante a circulação predominante da variante Ômicron.

A efetividade da vacinação completa foi maior do que 80% na redução das taxas de admissão hospitalar por SRAG na faixa etária entre 5 e 11 anos e maior do que 70% na faixa etária entre 12 e 17 anos. Para o desfecho de VM entre os internados por SRAG decorrente da COVID-19, a efetividade da vacinação completa foi de 90% e 80% nas faixas etárias entre 5 e 11 anos e entre 12 e 17 anos, respectivamente. A efetividade da vacinação completa contra óbito por SRAG decorrente da COVID-19 foi maior do que 99% na população entre 5 e 11 anos e 80% entre 12 e 17 anos. Valores expressivos foram observados até mesmo nos pacientes parcialmente vacinados, quando comparados ao grupo de não vacinados. Também não houve diferenças significativas na efetividade entre as duas vacinas utilizadas em crianças de 5 a 11 anos, grupo no qual a distribuição entre os dois imunizantes permitia a comparação.

Os achados deste estudo apontam para uma efetividade vacinal maior do que muitos estudos prévios. Em uma meta-análise sobre a efetividade das vacinas que utilizam a plataforma de mRNA aprovadas na Europa contra a COVID-19 em crianças de 5 a 11 anos, a efetividade contra hospitalização no período da Ômicron foi de 75%, enquanto a efetividade na redução da letalidade não foi possível de ser avaliada pelo baixo número de óbitos nos estudos incluídos⁹⁰. Em adolescentes, um estudo de coorte pareado de populacional feito nos países nórdicos encontrou 72% de redução de risco de hospitalização em adolescentes que receberam vacinas baseadas em mRNA, durante o período de predomínio das variantes Delta e Ômicron. Em relação ao desfecho óbito neste grupo etário, por ser um desfecho mais raro, a análise de

efetividade para este desfecho não é possível em muitos estudos. Entretanto, em situações em que é possível ser avaliado, a redução do risco de óbito em adolescentes é maior que 90%⁹¹.

Muitos fatores podem explicar as diferenças encontradas. Boa parte dos estudos utilizam a metodologia de caso-controle baseado em controles com teste negativo enquanto o nosso estudo utiliza uma base populacional^{17,19}. Entretanto, em um estudo italiano de base populacional, com metodologia muito semelhante ao presente estudo, a efetividade da vacina Pfizer contra hospitalização foi menor que 50% entre janeiro e abril de 2022⁹². Diferenças encontradas entre estes e outros estudos podem ser atribuíveis ao fato de que o Brasil apresentou, desde o início da pandemia, uma das maiores mortalidades entre crianças e adolescentes, chegando a um coeficiente maior que 10 óbitos por milhão de habitantes⁵. Este fato provavelmente foi influenciado por questões de acesso a suporte ventilatório para população e as políticas de enfrentamento à pandemia. Outra explicação para eventuais diferenças pode ser atribuíveis à grande população analisada em nosso estudo, que inclui toda a população brasileira. Este contexto de um banco de dados robusto em um país com maior mortalidade pela COVID-19 em crianças e adolescentes torna possível a avaliação da efetividade para desfechos maior raros, como necessidade de ventilação mecânica e óbito, os quais muitos dos estudos não tem poder estatístico para avaliar.

Além disso, a maioria dos estudos que já demonstraram a efetividade ocorreram em países com uso predominante de BNT162b2 e a vacina Moderna mRNA-1273, onde não é possível comparar com vacinas com o SARS-CoV-2 inativado, como a CoronaVac⁹³. Alguns estudos brasileiros já avaliaram desfechos como infecção sintomática, internação e óbito, todos encontrando efetividade moderada, semelhante com as duas vacinas disponíveis, porém uma perda da efetividade após 3 meses da aplicação. No entanto, estes estudos não são comparáveis aos nossos achados, pois todos estes utilizaram a metodologia de caso-controle utilizando os testes negativos como pacientes controles, o que acarreta um potencial de viés resultante da seleção dos controles se constituir em indivíduos que foram testados e portanto tem outras infecções, podendo não ser o melhor comparador^{17,19}. Na nossa casuística, a comparação foi com a base da população, estimando os vacinados e não vacinados através das coberturas. Apesar de haver

dados demonstrando produção de maior nível de anticorpos seguindo as vacinas de mRNA em comparação às vacinas de vírus inativados como a Coronavac, tanto em nosso estudo quanto nos estudos brasileiros prévios não houve diferença na efetividade das duas principais vacinas utilizadas (BNT162b2 e Coronavac). Estes achados reforçam a importância de estudos que avaliam a efetividade para desfechos clínicos para doenças infecciosas que não possuem correlato de proteção, pois a avaliação de imunogenicidade pode não se correlacionar totalmente, visto que a produção de anticorpos pode não ter correlação direta com a imunidade celular e a resposta imune como um todo.

No entanto, nosso estudo possui algumas limitações. Primeiro, por se tratar de um estudo com dados extraídos de um sistema de base populacional, pode haver subnotificação dos casos e do status vacinal. Apesar disso, o fato de o estudo contemplar uma amostra grande, representativa da população avaliada, restringe este viés, aumentando a capacidade de detecção de diferenças entre os grupos. Segundo, pode ocorrer migração de pacientes para outra faixa etária de acordo com a idade do paciente. Por se tratar de um estudo com avaliação de apenas um ano, esta limitação é, contudo, minimizada. Terceiro, pelo caráter populacional dos controles, que são os participantes não hospitalizados, não foi possível ajustar para potenciais confundidores como comorbidades, pois não se dispõe de dados sobre a prevalência das mesmas comorbidades na população não internada e não vacinada. Entretanto, como a prevalência de comorbidades nos participantes hospitalizados entre os grupos vacinados e não vacinados é equilibrada, estimamos que este fato não acarreta uma superestimativa no impacto da vacinação. Quarto, vale destacar que como denominador foi utilizado o censo de 2022, com distribuição da população brasileira por faixas etárias. O censo utilizado foi divulgado no ano em que foi realizado o estudo, sendo a fonte mais atualizada. Porém, as faixas etárias diferem das utilizadas pelo trabalho. Na tentativa de redução desta limitação, foi realizado cálculo para padronização do numerador e denominador na mesma faixa etária da pesquisa. Por último, uma limitação é desconhecer o status dos participantes em relação a infecções prévias pelo SARS-CoV-2. No entanto, em virtude da alta disseminação da pandemia no Brasil, estima-se que a prevalência de infecção prévia não seja desprezível. Este contexto pode auxiliar a explicar um dos achados mais intrigantes do estudo, que é o

robusto impacto já da primeira dose, com pouco acréscimo da segunda dose na redução dos desfechos de maior gravidade.

Em suma, os nossos achados corroboram para uma robusta proteção que a vacinação contra COVID-19, mesmo após a primeira dose e independente do imunizante, apresenta na redução do risco de hospitalização por SRAG, necessidade de ventilação mecânica e óbito. Dados como estes podem servir de embasamento para políticas públicas e para mitigar a hesitação vacinal de profissionais de saúde, pais e responsáveis em relação às vacinas contra a COVID-19.

8 CONCLUSÃO

Para crianças hospitalizadas nas faixas etárias entre 5 anos e 11 anos e entre 12 anos e 17 anos, durante o período de predominância da variante Ômicron no Brasil, a vacinação com CoronaVac ou BNT162b2 ofereceu redução de desfechos graves da COVID-19.

Houve redução das internações por SRAG decorrente da COVID-19 nas duas faixas etárias em estudo.

Na faixa etária das crianças, entre 5 anos e 11 anos, a chance de desenvolvimento de SRAG tanto no grupo parcialmente vacinados, como também no grupo completamente vacinados, mostrou-se menor em comparação ao grupo de não vacinados. No primeiro grupo, essa redução foi de 87% e no segundo grupo 83%, ambas com significância estatística.

Na faixa etária dos adolescentes, entre 12 anos e 17 anos, a chance de desenvolvimento de SRAG tanto no grupo parcialmente vacinados, como também no grupo completamente vacinados, também se mostrou menor em comparação ao grupo de não vacinados, com redução de 58% e 74% da taxa de incidência, respectivamente.

A evolução para VM na faixa etária das crianças nos grupos parcialmente vacinados e completamente vacinados apresentou redução de 88% e 90%, respectivamente, quando comparados ao grupo não vacinados.

Na faixa etária dos adolescentes, a evolução para VM no grupo parcialmente vacinados e completamente vacinados foi 64% e 80% menor em comparação ao grupo de não vacinados, respectivamente.

O desfecho de óbito no grupo das crianças completamente e parcialmente vacinados foi 99,3% e 99,6% menor em comparação ao grupo de não vacinados, respectivamente. Já no grupo dos adolescentes, essa redução foi de 84% no grupo parcialmente vacinados e 80% no grupo completamente vacinados.

A análise desses dados indica que a aplicação de apenas uma dose da vacina CoronaVac ou BNT162b2 foi capaz de reduzir internação por SRAG, necessidade de

suporte ventilatório invasivo e evolução para óbitos decorrentes da COVID-19, sem diferenças significativas na efetividade entre as duas vacinas utilizadas em crianças de 5 a 11 anos.

9 REFERÊNCIAS

1. JIN, Y. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, Basiléia, v. 12, n. 372, p. 1-17, 2020.
 2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO COVID-19 dashboard. Disponível em: <<https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>>. Acesso em: 05 de jan. de 2024.
 3. LAUXMANN, M.A. et al. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *Int. Braz. J. Urol.*, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, p. 6-18, 2020.
 4. SOUSA, B.L.A. et al. An update on the epidemiology of pediatric COVID-19 in Brazil. *Rev Paul Pediatr*, São Paulo, v. 40, n.1, p. 1-5, 2022.
 5. KITANO, T. et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. *PLoS One*, São Francisco, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2021.
 6. WILLIAMS, N. et al. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr*, Heidelberg, v. 180, n. 3, p. 689–697, 2020.
 7. SOTO, A.J. et al. Inactivated Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Variant-Specific Immunity in Children. *American Society for Microbiology*, Washington, v. 13, n. 6, p. 1-13, 2022.
 8. WALTER, E.B. et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*, Massachusetts, v. 386, n. 1, p. 35-46, 2022.
 9. FREITAS, A.R.R. et al. Variantes emergentes do SARS-CoV-2 e suas implicações na saúde coletiva. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, Campinas, v. 4, n. 1, p. 1-8, 2021.
 10. GALHARDI, C.P. et al. Fake news e hesitação vacinal no contexto da pandemia da COVID-19 no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 5, p. 1849-1858, 2022.
 11. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa aprova uso emergencial da CoronaVac para crianças de 3 a 5 anos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-da-coronavac-para-criancas-de-3-a-5-anos>>. Acesso em 16 de jan. de 2024.
-

12. INSTITUTO BUTANTAN. CoronaVac é aprovada por unanimidade para crianças de 3 a 5 anos. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/noticias/coronavac-e-aprovada-por-unanimidade-para-criancas-de-3-a-5-anos#:~:text=A%20CoronaVac%20vem%20sendo%20aplicada,ap%C3%B3s%20aprova%C3%A7%C3%A3o%20un%C3%A2nime%20da%20Anvisa.>>. Acesso em 16 de jan. de 2024.
 13. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa autoriza vacina da Pfizer para crianças com mais de 12 anos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-vacina-da-pfizer-para-criancas-com-mais-de-12-anos>>. Acesso em 16 de jan. de 2024.
 14. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Anvisa aprova vacina da Pfizer contra Covid para crianças de 5 a 11 anos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-contra-covid-para-criancas-de-5-a-11-anos>>. Acesso em 16 de jan. de 2024.
 15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Cobertura Vacinal COVID-19. Disponível em: <https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_COBERTURA_COVID_RESIDENCIA/SEIDIGI_DEMAS_COBERTURA_COVID_RESIDENCIA.html>. Acesso em 03 de mar. de 2024.
 16. FLORENTINO, P.T.V. et al. Vaccine effectiveness of CoronaVac against COVID-19 among children in Brazil during the Omicron period. *Nat Commun, Londres*, v. 13, n. 1, p. 1-5, 2022.
 17. OLIVEIRA, E.A. et al. Effectiveness of BNT162b2 and CoronaVac vaccines against omicron in children aged 5 to 11 years. *World J Pediatr, Pleasanton*, v. 19, n. 10, p. 949-960, 2023.
 18. OLIVEIRA, EA. et al. Association of Prior COVID-19 Vaccination With SARS-CoV-2 Infection and Death in Children and Young Persons During the Omicron Variant Period in Brazil. *JAMA Pediatr, Chicago*, v. 177, n. 10, p. 1100-1102, 2023.
 19. OLIVEIRA, EA. et al. Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 Variants in Adolescents from 15 to 90 Days after Second Dose: A Population-Based Test-Negative Case-Control Study. *J Pediatr, Nova Iorque*, v. 153, n. 1, p. 189-196, 2023.
 20. MICHELON, C.M. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. *Revista brasileira de análises clínicas, Rio de Janeiro*, v. 53, n. 2, p. 109-116, 2021.
 21. MEYEROWITZ, E.A. et al. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med, Filadélfia*, v. 174, n.1, p. 1-12, 2021.
-

22. JACKSON, C.B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, Londres, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022.
 23. HOWARD-JONES, A.R. et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J. Paediatr. Child. Health*, Melbourne, v. 58, n. 1, p. 46-53, 2022.
 24. OLIVEIRA, A.M. et al. Mecanismo de ação das vacinas utilizadas para a COVID-19 atualmente como uso emergencial no Brasil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, São Paulo, v. 11, n. 11, p. 1087-1106, 2021.
 25. DU, L. et al. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nature*, Londres, v. 7., n. 3, p. 226-236, 2009.
 26. HIRABARA, S.M. et al. SARS-COV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Front Cell Infect Microbiol*, Lausanne, v. 11, n.1, p. 1-17, 2022.
 27. SANT'ANNA, F.H. et al. Incipient Parallel Evolution of SARS-CoV-2 Deltacron Variant in South Brazil. *Vaccines*, Basiléia, v. 11, n. 2, p. 1-16, 2023.
 28. MOURA, E.C. et al. Covid-19: evolução temporal e imunização nas três ondas epidemiológicas, Brasil, 2020–2022. *Revista de saúde pública*, São Paulo, v. 56, n. 1, p. 1-11, 2022.
 29. CORONAVÍRUS COVID-19 – MINISTÉRIO DA SAÚDE. COVID-19 no Brasil. Disponível em: <https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html>. Acesso em 05 de jan. de 2024.
 30. MINISTÉRIO DA SAÚDE – FIOCRUZ. Dashboard rede genômica. Disponível em: <<https://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard-pt/>>. Acesso em 04 de ago. de 2023.
 31. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO. Atualização sobre a emergência de sublinhagens de Ômicron de SARS- CoV-2 eventos de recombinação (18 de novembro de 2022). Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56769/UpdateCovidVariantes18Nov2022_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 05 de jan. de 2024.
 32. GUO, C.X. et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Medicine*, Londres, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2020.
 33. SARTORI, I.T.S. et al. Association between obesity and hospitalization in mild COVID-19 adult outpatients in Brazil: a prospective cohort study. *Arch Endocrinol Metab.*, São Paulo, v. 66, n. 4, p. 512-521, 2022.
-

34. MAI, V. et al. Venous thromboembolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohorts: A systematic review with meta-analysis. *Vascular Pharmacology*, Nova Iorque, v. 139, n. 1, p. 1-8, 2021.
 35. HENDLER, J.V. et al. Risk factors for severe COVID-19 infection in Brazilian children. *Braz. J. Infect. Dis.*, Salvador, v. 25, n. 6, p. 1-8, 2021.
 36. BOGUNOVIC, D. et al. Children and SARS-CoV-2. *Cell. Host. Microbe.*, Cambridge, v. 29, n. 7, p. 1040-1042, 2021.
 37. NIKOLOPOULOU, G.B. MALTEZOU, H.L. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Archives of Medical Research*, Cidade do México, v. 53, n. 1, p. 1-8, 2022.
 38. HOWARD-JONES, A.R. et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and Management. *J Paediatr Child Health*, Melbourne, v. 58, n. 1, p. 46-53, 2022.
 39. LIGUORO, I. et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*, Heidelberg, v. 179, n. 7, p. 1029-1046, 2020.
 40. INAGAKI, K. HOBBS, C.V. COVID-19: A Pediatric Update in Epidemiology, Management, Prevention, and Long-term Effects. *Pediatrics In Review*, Elk Grove Village, v. 44, n. 5, p. 243-254, 2023.
 41. WU, Y. et al. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains - A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, Chicago, v. 5, n. 8, p. 1-19, 2022.
 42. FAZOLO, T. et al. Pediatric COVID-19 patients in South Brazil show abundant viral mRNA and strong specific anti-viral responses. *Nat Commun*, Londres, v. 12, n.1, p. 1-13, 2021.
 43. OCHOA, V. et al. Infants Younger Than 6 Months Infected With SARS-CoV-2 Show the Highest Respiratory Viral Loads. *J Infect Dis*, Arlington, v. 225, n. 3, p. 392-395, 2022.
 44. CHUNG, E. et al. Comparison of Symptoms and RNA Levels in Children and Adults With SARS-CoV-2 Infection in the Community Setting. *JAMA Pediatr*, Chicago, v. 175, n. 10, p. 1-10, 2021.
 45. POLESE-BONATTO, M. et al. Children Have Similar Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Comparison With Adults. *Pediatr Infect Dis J*, Filadélfia, v. 40, n. 11, p. 413-471, 2021.
 46. ERTEM, Z. et al. The impact of school opening model on SARS-CoV-2 community incidence and mortality. *Nat Med.*, Londres, v. 27, n. 12, p. 2120-2126, 2021.
-

47. GODØY, A. et al. Reopening schools in a context of low COVID-19 contagion: consequences for teachers, students and their parents. *J Popul Econ*, Maastricht, v. 35, n. 3, p. 935-961, 2022.
48. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações para manejo de pacientes com covid-19. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/orientacoes-para-manejo-de-pacientes-com-covid-19>>. Acesso em 05 de jan. de 2024.
49. SCOTTA, M.C. et al. Low performance of a SARS-CoV-2 point-of-care lateral flow immunoassay in symptomatic children during the pandemic. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 98, n. 2, p. 136-141, 2022.
50. DE DAVID, C.M. et al. Diagnostic accuracy of a SARS-CoV-2 rapid test and optimal time for seropositivity according to the onset of symptoms. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 1, p. 1-11, 2022.
51. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Síndrome gripal/SRAG – Classificação de risco e manejo do paciente. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/cartazes/sindrome_gripal_classificacao_risco_manejo.pdf>. Acesso em 05 de jan. de 2024.
52. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da covid-19. Disponível em: <<https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretrizes-covid-v2-9-4.pdf>>. Acesso em 05 de jan. de 2024.
53. GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS. COVID-19 manual do diagnóstico. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/1_2021/01-boletim/04-abril/23-04-_Atualizacao_Manual_de_Diagnostico__Versao_4.pdf> Acesso em 05 de jan. de 2024.
54. WAGHNARE, A. HIJANO, D.R. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Children. *Clin Chest Med*, Filadélfia, v. 44, n. 2, p. 359-371, 2023.
55. SPEROTTO, F. et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur. J. Pediatr.*, Heidelberg, v. 180, n. 2, p. 307-322, 2021.
56. SPEROTTO, F. et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur. J. Pediatr.*, Heidelberg, v. 180, n. 2, p. 307-322, 2021.
57. RUDAN, I. et al. The COVID-19 pandemic in children and young people during 2020-2021: Learning about clinical presentation, patterns of spread, viral load, diagnosis and treatment. *J Glob Health*, Edimburgo, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2021.
-

58. BRODDI, P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity*, Cambridge, v. 55, n. 2, p. 201-209, 2022.
59. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), temporalmente associada à Covid-19. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2020/boletim_epidemiologico_svs_40.pdf>. Acesso em 05 de jan. de 2024.
60. WANG, Z. et al. Potentially effective drugs for the treatment of COVID-19 or MIS-C in children: a systematic review. *Eur J Pediatr*, Heidelberg, v. 181, n. 5, p. 2135-3146, 2022.
61. CAVALCANTI, A.B. et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*, Massachusetts, v. 383, n. 21, p. 2041-2052, 2020.
62. FELDSTEIN, L.R. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*, Massachusetts, v. 383, n. 4, p. 334-346, 2020.
63. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Notificação obrigatória no Ministério da Saúde dos casos de síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) potencialmente associada à COVID-19. SBP. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22682b-NA_-_NotificacaoObrigatoria_no_MS_dos_SIM-Covid19.pdf>. Acesso em 25 de mar. de 2022.
64. HENDERSON, L.A. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*, Atlanta, v. 74, n. 4, p. 1-20, 2022.
65. LOPEZ-LEON, S. et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*, Londres, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2022.
66. LAI, C.C. et al. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *J Microbiol Immunol Infect*, Taipé, v. 56, n. 1, p. 1-9, 2023.
67. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Vacinas COVID-19 – Atualização - SBP. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22908f-GPA-Vacinas_COVID19_-_Atualizacao.pdf>. Acesso em 25 de mar. de 2022.
68. SADEGUI, S. et al. Immunologic response, Efficacy, and Safety of Vaccines against COVID-19 Infection in Healthy and immunosuppressed Children and Adolescents Aged 2 – 21 years old: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*, Amsterdã, v. 153, n. 1, p. 1-13, 2022.
-

69. INSTITUTO BUTANTAN. Vacinação contra Covid-19 no Brasil completa 1 ano com grande impacto da CoronaVac na redução de hospitalizações e mortes. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/noticias/vacinacao-contracovid-19-no-brasil-completa-1-ano-com-grande-impacto-da-coronavac-na-reducao-de-hospitalizacoes-e-mortes>>. Acesso em 16 de jan. de 2024.
70. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Portaria SCTIE/MS nº181, de 28 de dezembro de 2022. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sctie/ms-n-181-de-28-de-dezembro-de-2022-454529031>>. Acesso em 16 de jan. de 2024.
71. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Covid-19: Anvisa aprova vacina da Pfizer para crianças entre 6 meses e 4 anos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/covid-19-anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-para-criancas-entre-6-meses-e-4-anos>>. Acesso em 16 e jan. de 2024.
72. CREECH, C.B. et al. SARS-CoV-2 Vaccines. JAMA, Chicago, v. 325, n. 13, p. 1318-1320, 2021.
73. KRAMMER, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature, Londres, v. 586, n. 1. p. 516-527, 2020.
74. JARA, A. et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in children and adolescents: a large-scale observational study. The Lancet, Londres, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2023.
75. FOWLKES, A.L. et al. Effectiveness of 2-Dose BNT162b2 (Pfizer BioNTech) mRNA Vaccine in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Children Aged 5–11 Years and Adolescents Aged 12–15 Years — PROTECT Cohort, July 2021–February 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, Atlanta, v. 71, n. 11, p. 422-428, 2022.
76. PRICE, A.M. et al. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. N Engl J Med, Massachusetts, v. 386, n. 24, p. 1899-1909, 2022.
77. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Esquemas Vacinais. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/vacinas/esquemas-vacinais>>. Acesso em 06 de fev. de 2024.
78. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Carta aberta à população. Disponível em: <<https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/carta-aberta-a-populacao/>>. Acesso em 06 de fev. de 2024.
79. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informe técnica operacional - vacinação contra a COVID-19. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/informes-tecnicos/2023/informe-tecnico-operacional-de-vacinacao-contraa-covid-19/view>>. Acesso em 23 de fev. de 2024.
-

80. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde divulga cronograma do Programa Nacional de Vacinação de 2023. Disponível em: <<https://aps.saude.gov.br/noticia/20425>>. Acesso em 23 de fev. de 2024.
81. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anvisa aprova vacinas bivalentes para dose de reforço contra Covid-19. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-vacinas-bivalentes-para-dose-de-reforco-contracovid-19>>. Acesso em 23 de fev. de 2024.
82. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Esquema vacinal de doses. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/esquema-vacinal/esquema-vacinal-de-doses-para-populacao-geral-com-a-dose-de-reforco-da-pfizer-bivalente>>. Acesso em 23 de fev. de 2024.
83. SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. Covid-19: Anvisa aprova atualização da vacina Comirnaty monovalente. Disponível em: <<https://sbim.org.br/noticias/1849-covid-19-anvisa-aprova-atualizacao-da-vacina-comirnaty-monovalente>>. Acesso em 23 de fev. de 2024.
84. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Campanha Nacional de Vacinação contra Covid-19. Disponível em: <<https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/covid-19-vacinacao>>. Acesso em 23 de fev. de 2024.
85. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações sobre notificação e registros de casos de Covid-19 no Brasil. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/artigos/notificacao-e-registro>>. Acesso em 23 de fev. de 2024.
86. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vacinômetro COVID-19. Disponível em: <https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html>. Acesso em 10 de mar. de 2024.
87. SROKA, C.J. NAGAJARA, H.N. Odds ratios from logistic, geometric, Poisson, and negative binomial regression models. *BMC Medical Research Methodology*, Londres, v. 18, n. 112, p. 1-11, 2018.
88. OpenDataSUS. SRAG 2021 a 2023 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-a-2023>. Acesso em 14 de mar. de 2024.
89. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html>. Acesso em 10 de jan. de 2024.
90. PIECHOTTA, V. et al. Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5–11 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*, Londres, v. 7, n. 6, p. 379-391, 2023.
-

91. POUKKA E. et al. Vaccine Effectiveness Among Adolescents. *Pediatrics*, Elk Grove Village, v. 153, n. 2, p. 1-8, 2024.
 92. SACCO, C. et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5–11 years in Italy: a retrospective analysis of January–April, 2022. *The Lancet.*, Londres, v. 400, n. 1, p. 97–103, 2022.
 93. CASTELLI, J.M. et al. Effectiveness of mRNA-1273, BNT162b2, and BBIBP-CorV vaccines against infection and mortality in children in Argentina, during predominance of delta and omicron covid-19 variants: test negative, case-control study. *BMJ*, Londres, v. 379, n. 1, p. 1-11, 2022.
-

ANEXOS

ANEXO A - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 SOBRE AS TAXAS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS NO SUL DO BRASIL

Pesquisador: Marcelo Comerlato Scottá

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61155922.2.0000.5336

Instituição Proponente: UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Capes Coordenação Aperf Pessoal Nivel Superior

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.618.462

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1977890.pdf, de 30/08/2022)

Resumo:

Em dezembro de 2019 foi descrito na China o primeiro caso de severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, causadora da doença do coronavírus. A disseminação viral em grande escala para outros países foi imediata, pela alta transmissibilidade, sendo declarada pandemia em março de 2020. As crianças são suscetíveis à infecção pelo coronavírus, mas na maioria dos casos apresentam-se assintomáticos, ou com sintomatologia leve ou moderada da doença, representando menos de 1,5% de todas as infecções relacionadas ao vírus. Apesar disso, em quadro graves pode haver evolução para síndrome respiratória grave e óbito. Ademais, há associação com a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), manifestação rara, porém grave, que ocorre dias ou meses após a infecção aguda, afetando múltiplos órgãos ou sistemas, sendo potencialmente fatal. Com a finalidade de controle da pandemia, diminuição de mortalidade e internações, a comunidade científica desenvolveu diferentes vacinas e foram iniciados estudos clínicos para avaliação de segurança, eficácia e imunogenicidade das mesmas. Já existem dados populacionais disponíveis

sobre o impacto vacinal na redução de internações e mortalidade na população adulta, porém

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 5.618.462

carece de dados na população pediátrica pelo início recente da vacinação nesta faixa etária, especialmente comparando o impacto dos diferentes imunizantes. Sendo assim, o principal objetivo deste trabalho é avaliar a efetividade das vacinas aprovadas para uso na população pediátrica no Brasil, PfizerBioNTech (BNT162b2) e CoronaVac, sobre as taxas populacionais de hospitalizações, síndrome respiratória aguda grave, SIM-P e óbitos na faixa etária pediátrica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o risco de hospitalização por COVID-19 da população pediátrica no estado do Rio Grande do Sul de acordo com o status vacinal: data de aplicação da vacina, doses recebidas (esquema vacinal completo ou incompleto) e tipo vacinal – RNA (Pfizer BioNTech (BNT162b2)) ou vírus inativado (CoronaVac).

Objetivo Secundário:

- Caracterizar a amostra de pacientes internados.
- Descrever fatores de risco associados à gravidade.
- Comparar os desfechos clínicos: SIM-P, SRAG e mortalidade em pacientes vacinados e não vacinados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente trabalho baseia-se em revisão retrospectiva, não havendo nenhuma intervenção adicional nas condutas assistenciais para os participantes. Portanto, o único risco apresentado consiste no vazamento de dados coletados, com identificação do paciente incluso. Os autores se comprometem a manter em sigilo as informações coletadas, além de anonimização dos dados.

Benefícios:

Através dos dados analisados, haverá a possibilidade de comparar a efetividade das vacinas disponíveis para crianças, auxiliando em medidas de prevenção primária, promovendo a saúde e gerando maior proteção específica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional com dados da secretaria da saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 5.618.462

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Todas as pendências levantadas no parecer anterior foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS n° 466 de 2012 e a Norma Operacional n° 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 SOBRE AS TAXAS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS NO SUL DO BRASIL proposto pelo pesquisador Marcelo Comerlato Scottá com número de CAEE 61155922.2.0000.5336.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1977890.pdf	30/08/2022 19:19:14		Aceito
Outros	Cartarespostapendencia.pdf	30/08/2022 19:18:55	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	cartaanuencia.pdf	29/08/2022 16:07:11	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	Cartapresentacao.pdf	07/07/2022 13:51:30	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	CVlattes.docx	07/07/2022 13:48:14	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	Cartaconhecimentofabiano.pdf	07/07/2022 13:47:11	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	Documentounificadsipesq.pdf	06/07/2022 10:23:47	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcdu.pdf	06/07/2022 09:48:47	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Folha de Rosto	FOLHAROSTOASSINADA.pdf	05/07/2022 19:06:49	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Orçamento	Orcamentoassinado.pdf	05/07/2022 19:03:21	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Doutoradoeliandra.pdf	05/07/2022 11:27:16	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 5.618.462

Aprovado

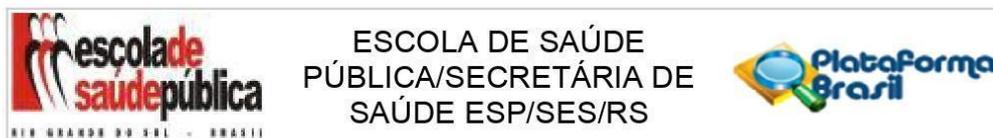
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 01 de Setembro de 2022

Assinado por:
Paulo Vinicius Sporleder de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@puhrs.br

ANEXO B - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA/SES**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**Título da Pesquisa:** IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 SOBRE AS TAXAS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS NO SUL DO BRASIL**Pesquisador:** Marcelo Comerlato Scottá**Área Temática:****Versão:** 2**CAAE:** 61155922.2.3001.5312**Instituição Proponente:** Centro Estadual de Vigilância em Saúde**Patrocinador Principal:** Capes Coordenação Aperf Pessoal Nível Superior**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 5.713.592**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de 2ª versão de projeto de pesquisa intitulado "Impacto da vacinação contra covid-19 sobre as taxas de internação hospitalar em pacientes pediátricos no sul do Brasil", do doutorado em pediatria e saúde da criança da Escola de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, tendo como pesquisador responsável Marcelo Comerlato Scottá.

Trata-se de um estudo quantitativo, de base populacional, caso-controle, baseado nos dados fornecidos pelo Centro Estadual de Vigilância em Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS) entre o período de março de 2020 até dezembro de 2022.

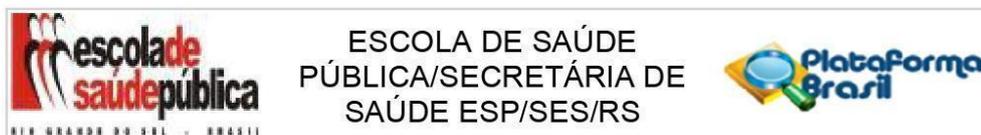
O tema da pesquisa é relevante para saúde pública.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores apresentam como objetivo geral da pesquisa: "Avaliar o risco de hospitalização por COVID-19 da população pediátrica no estado do Rio Grande do Sul de acordo com o status vacinal: data de aplicação da vacina, doses recebidas (esquema vacinal completo ou incompleto) e tipo vacinal – RNA (Pfizer BioNTech (BNT162b2)) ou vírus inativado(CoronaVac)"

E como objetivos específicos: "- Caracterizar a amostra de pacientes internados.

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.**Bairro:** Partenon**CEP:** 90.610-001**UF:** RS**Município:** PORTO ALEGRE**Telefone:** (51)3901-1532**E-mail:** ceps-esp@saude.rs.gov.br



Continuação do Parecer: 5.713.592

- Descrever fatores de risco associados à gravidade.
- Comparar os desfechos clínicos: SIM-P, SRAG e mortalidade em pacientes vacinados e não vacinados.”

Os objetivos estão claros e podem ser alcançados por meio dos procedimentos metodológicos descritos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Na 1ª versão, os riscos não foram apresentados de modo uniforme nos diferentes documentos e os pesquisadores não apresentaram a gradação do risco. Segundo a Resolução 510/2016 (art. 21), o risco deve ser previsto no protocolo e graduado nos níveis mínimo, baixo, moderado ou elevado.

No Formulário de Informações Básicas, os pesquisadores informaram que: “O presente trabalho baseia-se em revisão retrospectiva, não havendo nenhuma intervenção adicional nas condutas assistenciais para os participantes. Portanto, o único risco apresentado consiste no vazamento de dados coletados, com identificação do paciente incluso. Os autores se comprometem a manter em sigilo as informações coletadas, além de anonimização dos dados.” Não ficou claro de que forma será realizada a anonimização dos dados e quem terá acesso a estes.

No projeto Detalhado não constavam informações sobre os riscos, apenas que: “O presente trabalho baseia em revisão retrospectiva, não havendo nenhuma intervenção adicional nas condutas assistenciais para os participantes. Os autores se comprometem a manter a confidencialidade dos dados.”

Em 2ª versão, após pendências, os pesquisadores informam a gradação do risco da pesquisa como mínimo (PENDÊNCIA 1) e descreveram os riscos de modo uniforme nos diferentes documentos apresentados (PENDÊNCIA 2). Esclarecem a forma de anonimização dos dados, conforme consta: “Os dados analisados serão anonimizados através da substituição dos nomes por códigos alfanuméricos no primeiro momento de acesso aos mesmos para garantir a confiabilidade” (PENDÊNCIA 5).

No que se refere aos benefícios, em 1ª versão os pesquisadores indicaram que: “Através dos dados analisados, haverá a possibilidade de comparar a efetividade das vacinas disponíveis para crianças, auxiliando em medidas de prevenção primária, promovendo a saúde e gerando maior proteção

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

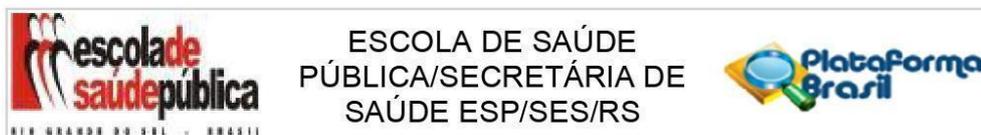
CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br



Continuação do Parecer: 5.713.592

específica". Com relação ao benefício de comparar a efetividade das vacinas, este não pode ser devidamente alcançado com a metodologia e tamanho amostral propostos. Os benefícios não estavam presentes no Projeto Detalhado e constavam apenas no Formulário de Informações Básicas

Na 2ª versão apresentada, foi retirada a citação acima sobre efetividade a fim de adequar os benefícios ao método proposto (PENDÊNCIA 3).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa com dados secundários, "base populacional, caso-controle, baseado nos dados fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS) entre o período de março de 2020 até dezembro de 2022", tendo como instituição proponente a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e o Centro Estadual de Vigilância em Saúde como instituição co-participante.

A pesquisa tem como público alvo "os pacientes com idade entre 0 e 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de Covid-19." Tem como critérios de inclusão: "Pacientes internados com diagnóstico confirmado de COVID-19 através de exame, reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) ou antígeno de amostras de swab nasofaríngeo, hospitalizados no estado no período estudado ou hospitalizados com diagnóstico de SIM-P." O critério de exclusão definido é "pacientes com status vacinal faltante."

Descreve na metodologia que "a exposição analisada será a situação vacinal contra Covid-19 do paciente internado", analisando se receberam os imunizantes CoronaVac ou Pfizer BioNTech, BNT162b2 e qual status vacinal: esquema vacinal completo, incompleto ou não vacinados. "As covariáveis analisadas serão comorbidades, idade, incidência e variantes do SARS-CoV-2 predominantes no período analisado." "Os desfechos avaliados serão: internação hospitalar, síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P)."

Na 1ª versão não estava descrito que sistema(s) de informação servirá como base de dados para pesquisa e como será realizado esse acesso, apenas que estes serão fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul.

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

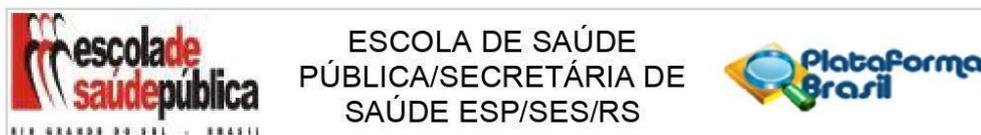
CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br



Continuação do Parecer: 5.713.592

Em 2ª versão, os pesquisadores apontam que “Os dados serão fornecidos pela SES/RS através do sistema de informação de vigilância epidemiológica da gripe (SIVEP), banco com histórico de cobertura vacinal por faixa etária e ficha de notificação para casos da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica, temporalmente associada à COVID-19” e uma ficha de coleta de dados foi anexada ao projeto detalhado (PENDÊNCIA 4).

Na 1ª versão do orçamento no projeto detalhado não foi apresentado quem custeará a pesquisa. Após as pendências, foi realizada a inclusão da fonte financiadora da pesquisa, conforme consta: “Projeto com financiamento de pesquisa pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)” (PENDÊNCIA 6).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta Termo de Dispensa de TCLE justificando “se tratar de levantamento de dados junto a banco de dados existentes no serviço, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com as Resoluções 466/12 e 510/16, do Conselho Nacional de Saúde”, assinado por Marcelo Comerlato Scotta em 02 de setembro de 2022.

Apresenta Termo de Anuência Institucional (TAI) assinado e carimbado pelo diretor adjunto do Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS/SES/RS), Marcelo Vallandro em 26 de agosto de 2022.

Apresenta Termo de Compromisso e Utilização de Dados (TCUD) assinado em 05 de julho de 2022 pelos seguintes pesquisadores que estarão envolvidos na manipulação e coleta de dados: Eliandra da Silveira de Lima, Marcelo Comerlato Scotta, Leonardo Araújo Pinto, Frederico Orlando Friedrich, Gabriela Oliveira Zavaglia, Ivane Taís Sauthier Sartor, Fernanda Maria da Rocha, Carolina Nunes Port, Ana Carolina Almeida da Silva e Tani Maria Schilling Ranieri. Estes se comprometem “a manter confidencialidade sobre os dados coletados, bem como a privacidade de seus conteúdos”.

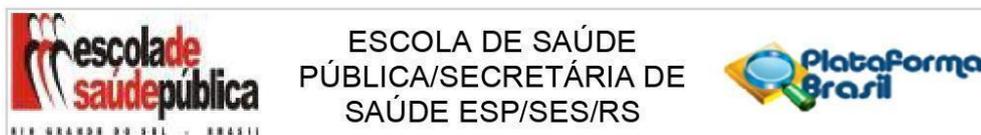
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está apto a ser realizado.

Os(As) Pesquisadores(as) atenderam todas as solicitações do CEP, listadas abaixo:

No projeto detalhado:

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.	CEP: 90.610-001
Bairro: Partenon	
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3901-1532	E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br



Continuação do Parecer: 5.713.592

1. Incluir gradação do risco. Segundo a Resolução 510/2016 (art. 21), o risco deve ser previsto no protocolo e graduado nos níveis mínimo, baixo, moderado ou elevado. (PENDÊNCIA ATENDIDA)
2. Descrever os riscos e benefícios de forma idêntica ou similar ao que consta no Formulário de Informações Básicas. (PENDÊNCIA ATENDIDA)
3. Revisar a redação dos benefícios no que se refere a "comparar a efetividade das vacinas" para que possam ser melhor descritos de acordo com a metodologia e tamanho amostral propostos. (PENDÊNCIA ATENDIDA)
4. Incluir na metodologia qual ou quais sistemas de informação serão utilizados como fonte dos dados. (PENDÊNCIA ATENDIDA)
5. Esclarecer de que forma os dados serão anonimizados e em que momento os dados de identificação dos participantes serão suprimidos ou substituídos por códigos alfanuméricos ou outra estratégia de anonimização. (PENDÊNCIA ATENDIDA)
6. Incluir no orçamento a fonte de financiamento da pesquisa. (PENDÊNCIA ATENDIDA)

O CEPS/ESP-RS reforça a responsabilidade legal dos pesquisadores em assegurar a confidencialidade e a privacidade dos dados do serviço e/ou informações do(s) participante(s) da pesquisa, conforme as Resoluções nº 466/2012 e nº 510/2016 e a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (Lei nº 13.709/2018).

Considerações Finais a critério do CEP:

Após 6 meses da data de aprovação deste projeto, o pesquisador responsável deverá apresentar relatório (parcial ou final) da pesquisa a este CEP, na forma de NOTIFICAÇÃO, via Plataforma Brasil. O Formulário para o Relatório de Pesquisa está disponível no site da ESP/Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2010647.pdf	10/10/2022 16:08:27		Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

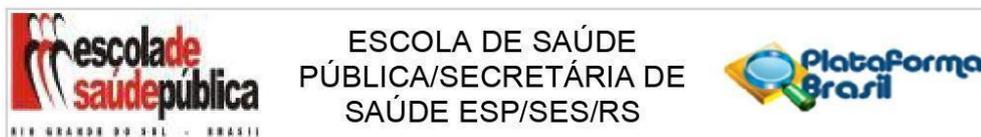
CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br



Continuação do Parecer: 5.713.592

Outros	Respostaaspendencias.pdf	10/10/2022 16:08:06	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	cartarespostaaspendencias.pdf	10/10/2022 16:07:19	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Propostadoutoradosesmodificada.pdf	10/10/2022 11:26:31	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Folha de Rosto	folharostonova.pdf	12/09/2022 11:12:44	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	u5vujwSFxHSDYgSvc3zw8dHQm.pdf	08/09/2022 07:10:05	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termoses.pdf	02/09/2022 20:43:09	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	Cartarespostapendencia.pdf	30/08/2022 19:18:55	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	cartaanuencia.pdf	29/08/2022 16:07:11	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	Cartaapresentacao.pdf	07/07/2022 13:51:30	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	CVlattes.docx	07/07/2022 13:48:14	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	Cartaonhecimentofabiano.pdf	07/07/2022 13:47:11	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Outros	Documentounificadsipesq.pdf	06/07/2022 10:23:47	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tcdu.pdf	06/07/2022 09:48:47	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Doutoradoeliandra.pdf	05/07/2022 11:27:16	Marcelo Comerlato Scottá	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

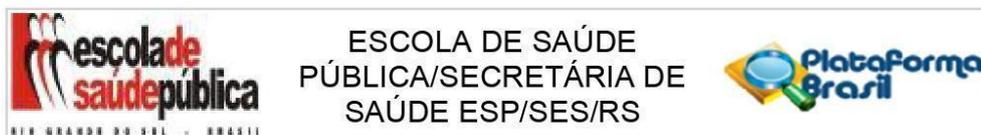
CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br



Continuação do Parecer: 5.713.592

PORTO ALEGRE, 20 de Outubro de 2022

Assinado por:
LIARA SALDANHA BRITES
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Ipiranga, 6311, sala 26.

Bairro: Partenon

CEP: 90.610-001

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3901-1532

E-mail: ceps-esp@saude.rs.gov.br

APÊNDICE

APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL**IMPACTO DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 SOBRE AS TAXAS DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR, NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA E ÓBITO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO BRASIL****RESUMO**

INTRODUÇÃO: no Brasil, foi constatada uma alta taxa de mortalidade pediátrica pela COVID-19. Assim, o principal objetivo do presente trabalho é avaliar e comparar a efetividade das vacinas disponíveis em crianças e adolescentes contra o SARS-CoV-2 no Brasil, BNT162b2 e CoronaVac.

MÉTODOS: neste estudo retrospectivo de base populacional realizado com toda população brasileira nas faixas etárias de 5 anos completos até 11 anos, 11 meses e 29 dias e de 12 anos completos até 17 anos, 11 meses e 29 dias, avaliamos e comparamos a efetividade da BNT162b2 e CoronaVac contra desfechos graves pela COVID-19 (SRAG, VM e óbito) entre a 10^a e a 34^a semana epidemiológica de 2022 para a primeira faixa etária e entre a 1^a e a 22^a semana epidemiológica de 2022 para a segunda faixa etária. Foram incluídas todas as crianças internadas por SRAG decorrente da COVID-19, com RT-PCR detectável ou pesquisa de antígeno reagente. As bases de dados utilizadas para obtenção das informações foram o OpenDataSUS e o Vacinômetro COVID-19, ambos do Ministério da Saúde.

RESULTADOS: nos períodos analisados, 2.431 crianças e adolescentes brasileiros foram internados por diagnóstico de SRAG decorrentes da COVID-19. Destes, 1.353 não foram vacinados na faixa etária entre 5 e 11 anos, e 392 na faixa etária entre 12 e 17 anos. A efetividade vacinal para SRAG decorrente da COVID-19 na comparação da incidência entre não vacinados e parcialmente vacinados, e não vacinados e completamente vacinados, na faixa etária entre 5 anos e 11 anos, foi de 87% e de 83%, respectivamente ($p < 0,01$). Na faixa etária entre 12 e 17 anos, a efetividade vacinal foi de 58% na comparação da incidência entre não vacinados e parcialmente vacinados e 74% entre não vacinados e completamente vacinados ($p < 0,01$). Na comparação entre as duas vacinas, a única diferença observada foi na faixa etária entre 5 e 11 anos, no grupo parcialmente vacinado, com redução 62% maior do risco de internação por SRAG naqueles que receberam uma dose de CoronaVac ($p < 0,01$).

CONCLUSÕES: a aplicação de apenas uma dose da vacina CoronaVac ou BNT162b2 foi capaz de reduzir internação por SRAG, necessidade de suporte ventilatório invasivo e evolução para óbitos decorrentes da COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, vacina BNT162b2, vacinas contra COVID-19, criança e morte.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) apresenta um espectro variável de gravidade em adultos, desde casos assintomáticos até insuficiência respiratória e morte. Dados epidemiológicos mostram que crianças, por outro lado, são menos afetadas, apresentando sintomas leves na maioria dos casos. Apesar disso, uma pequena proporção de crianças e adolescentes pode evoluir para quadros graves, com necessidade de cuidados intensivos e evolução para o óbito. Em virtude da alta disseminação da doença, o número de casos graves e óbitos em crianças e adolescentes não é desprezível. No Brasil, em especial, foi constatada uma alta taxa de mortalidade pediátrica pela COVID-19 (1–3).

Múltiplas medidas foram utilizadas na tentativa do controle da pandemia, destacando-se o rápido desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 através de diferentes plataformas, às quais foram associadas a uma redução importante de morbimortalidade. Apesar da eficácia, efetividade e segurança já demonstrada em crianças e adolescentes, a percepção de risco menor da COVID-19 neste grupo etário, associada à desinformação disseminada pela internet acarreta um cenário no qual a hesitação vacinal contra vacina da COVID-19 não é desprezível, tanto em pais/cuidadores quanto em profissionais de saúde (4–8). No Brasil, são fornecidas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) na faixa etária pediátrica as vacinas BNT162b2 (Pfizer BioNTech) e CoronaVac (Sinovac), com o percentual de indivíduos com duas doses sendo 55,9% e 82,7% entre 5-11 anos e 12-17 anos, respectivamente, em 2024 (9–13).

O surgimento e disseminação de várias variantes de preocupação do SARS-CoV-2 impõe uma dificuldade adicional em relação às vacinas contra COVID-19, em virtude de as mesmas serem desenvolvidas inicialmente com a cepa ancestral, mas com os estudos avaliando a eficácia e efetividade já sendo realizados em um cenário com diferentes variantes (14). Há uma consistente queda da efetividade para vários desfechos após a disseminação da variante Ômicron. Entretanto, grande parte dos dados são baseados em estudos de caso-

controle ou em estudos que não possuem amostra suficiente para avaliação de impacto em desfechos mais raros, como óbito (15–17).

Neste contexto, um estudo de vida real, realizado através de dados de base populacional em um país como o Brasil, pode ajudar a esclarecer o real impacto das vacinas contra a COVID-19 em crianças e adolescentes inclusive em desfechos mais raros, como óbito. Como o Brasil é um dos poucos países que incluiu na composição do seu esquema vacinal de crianças e adolescentes as duas vacinas descritas acima simultaneamente, os dados brasileiros também geram uma importante oportunidade de comparar o impacto dos dois imunizantes. Por essa razão, o principal objetivo do presente trabalho é avaliar e comparar a efetividade das vacinas BNT162b2 e CoronaVac contra o SARS-CoV-2 no Brasil nas faixas etárias de 5 a 11 anos, 11 meses e 29 dias (5 – 11 anos) e de 12 a 17 anos, 11 meses e 29 dias (12 – 17 anos).

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo de base populacional realizado com toda população brasileira nas faixas etárias de 5 anos completos até 11 anos, 11 meses e 29 dias e de 12 anos completos até 17 anos, 11 meses e 29 dias.

COLETA DE DADOS

A base de dados utilizada para obtenção de todas as informações relacionadas a hospitalizações de crianças e adolescentes em decorrência de SRAG associada à COVID-19 foi o OpenDataSUS, que consiste em um banco robusto de abrangência nacional cujos dados são provenientes do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), do MS. Esse sistema é utilizado para a notificação compulsória de casos de SRAG com necessidade de internação ou óbitos por SRAG, em hospitais públicos e privados, desde abril de 2020. O OpenDataSUS é um banco de acesso aberto que contém dados individuais anonimizados de todos os pacientes internados por SRAG no Brasil entre os anos de 2021 e 2023, no qual constam dados demográficos do paciente como a data de nascimento, sexo, presença de fatores de risco e dados clínicos como a data do início do quadro clínico, os sinais e sintomas apresentados, os resultados dos testes diagnósticos para os vírus respiratórios, incluindo o SARS-CoV2, as vacinas contra COVID-19 realizadas pelos pacientes

hospitalizados, incluindo as datas e o tipo/fabricante da vacina, e os desfechos, como necessidade de suporte ventilatório invasivo e óbito. No dia 29 de janeiro de 2024, o sistema de registro foi atualizado com melhorias nos formulários de casos suspeitos de síndrome gripal suspeita de COVID-19 (18).

Para comparação da incidência de hospitalização relacionada à SRAG por COVID-19 de acordo com o *status* vacinal, foi utilizado o banco de dados do Vacinômetro COVID-19, sistema do MS com dados do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI), que abrange toda a população brasileira. Foram coletadas informações sobre o número de doses de vacina contra COVID-19 e tipo/fabricante administradas a cada dia no período analisado nas faixas etárias analisadas no presente estudo. Os filtros utilizados para seleção dos pacientes foram: ano da vacina, doses (primeira e segunda) e vacina (fabricante). Os dados das vacinas compostas por mRNA (BNT162b2) foram extraídos com os nomes COVID-19 - Pfizer Comirnaty, COVID-19 pediátrica - Pfizer Comirnaty e COVID-19 Pfizer - Cominarty pediátrica. Os dados das vacinas compostas por vírus inativado foram extraídos com os nomes COVID-19 Sinovac/Butantan - Coronavac ou COVID-19 Sinovac - Coronavac (19).

Como denominador, foi utilizado o último censo brasileiro de 2022, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), cuja margem de erro relativo é de 0,06%. O censo do IBGE dividiu a população residente no Brasil de acordo com a faixa etária entre 5 a 9 anos, 10 a 14 anos e 15 a 19 anos. Para estabelecimento da população de acordo com a faixa etária do estudo, as populações entre 10 a 14 anos e 15 a 19 anos foram divididas por 5 (número de anos) e multiplicadas pelo número de anos contidos em cada faixa etária do estudo (20). O número de indivíduos não vacinados foi estimado subtraindo o número de indivíduos com uma ou duas doses do total de indivíduos da população da faixa etária em análise. O número de indivíduos com uma dose foi estimado de maneira acumulativa por data de vacinação, enquanto que para cada indivíduo que recebia a segunda dose era descontado um indivíduo do grupo anterior.

Todos os sistemas disponibilizam publicamente os dados citados acima através de suas páginas eletrônicas.

Os dados referentes à aplicação das vacinas foram extraídos do SI-PNI em 10 de março de 2024, e armazenados em formato "csv". Os dados relativos aos desfechos foram extraídos do OpenDataSUS em 10 de janeiro de 2024, com nova conferência no dia 15 de março de 2024, após atualização do sistema, e armazenados em formato "csv". As informações para as estimativas populacionais foram obtidas do censo de 2022 do IBGE, em 10 de janeiro de 2024, e igualmente armazenadas em formato "csv". As taxas foram calculadas com base no número de eventos dos desfechos de interesse dividido por seus respectivos denominadores (não vacinados no período, parcialmente vacinados no período e

totalmente vacinados no período), multiplicado por 100.000. Todos os dados foram estratificados para as faixas etárias em estudo (5 anos completos até 11 anos, 11 meses e 29 dias e 12 anos completos até 17 anos, 11 meses e 29 dias).

Para minimização do viés, os dados foram coletados e avaliados por duas pessoas de forma independente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os indivíduos das faixas etárias descritas acima internados pela SRAG decorrente da COVID-19 com confirmação laboratorial durante o período de janeiro até dezembro de 2022, e excluídos indivíduos que receberam vacinas que não eram rotineiramente feitas nas faixas etárias em estudo (OxfordAstrazeneca e Janssen).

Foi considerado critério laboratorial para diagnóstico de COVID-19 o teste RT-PCR detectável ou a pesquisa de antígeno reagente.

DESFECHOS

A exposição avaliada foi o *status* vacinal, categorizado em 3 grupos: completamente vacinados, parcialmente vacinados e não vacinados. O grupo não vacinado foi classificado como aquele que não recebeu a vacina, ou com primeira dose aplicada menos de 14 dias antes do início dos sintomas. O grupo parcialmente vacinado foi classificado como aquele com primeira dose aplicada 14 dias ou mais antes do início dos sintomas, ou com segunda dose aplicada menos de 14 dias antes do início dos sintomas. O grupo completamente vacinado foi classificado como aquele que recebeu a segunda dose 14 dias ou mais antes do início dos sintomas.

Os desfechos avaliados foram risco de internação por SRAG, VM e óbito decorrentes da COVID-19.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados da população entre 5 anos completos e 11 anos, 11 meses e 29 dias foi realizada entre a 10^a e a 34^a semana epidemiológica, coincidindo com o período de maior cobertura vacinal nesta faixa etária. Na faixa etária entre 12 anos completos e 17 anos, 11 meses e 29 dias, a análise foi realizada entre a 1^a e a 22^a semana epidemiológica, período anterior ao início da aplicação da dose de reforço nos adolescentes.

Para análise estatística foi utilizado o modelo de regressão de Quasipoisson para estimar o risco relativo em relação ao desfecho. No modelo, foi realizada a incorporação dos dados de estrato vacinal (não vacinado, parcialmente vacinado e totalmente vacinado) para cada variável de interesse (taxa de SRAG, necessidade de VM e taxa de óbito). As tabelas descritivas foram geradas para apresentar valores e proporções relevantes. O teste qui-quadrado de Pearson, o teste exato de Fisher e o teste Kruskal-Wallis foram utilizados para avaliar a significância estatística das associações. O nível de significância foi estabelecido em 5% para todas as análises. A análise estatística foi conduzida no ambiente R, versão 4.1.2, utilizando os pacotes "tidyverse", "vroom", "gtsummary".

Para aumentar a reprodutibilidade dos dados, o *script* de análise, bem como o banco de dados utilizado para ajuste de dados, estão disponíveis no seguinte endereço: https://github.com/gpedscov/cov_vac (21).

ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de um estudo com dados secundários abertos e anonimizados disponíveis no OpenDataSUS e Vacinômetro COVID-19, não necessitando apreciação ética perante a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A população total das crianças brasileiras entre 5 e 11 anos no período de janeiro até dezembro de 2022 era de 19.219.424. A população total dos adolescentes brasileiros entre 12 e 17 anos no período de janeiro até dezembro de 2022 era de 22.580.918.

Nos períodos analisados no presente estudo, 2.431 crianças e adolescentes brasileiros foram internados por diagnóstico de SRAG decorrentes da COVID-19, de acordo com os critérios de inclusão do estudo (figura 1).

As características clínicas e demográficas dos participantes hospitalizados por SRAG, estratificados de acordo com o status vacinal, estão demonstradas nas tabelas 1 e 2.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos pacientes para inclusão no estudo.

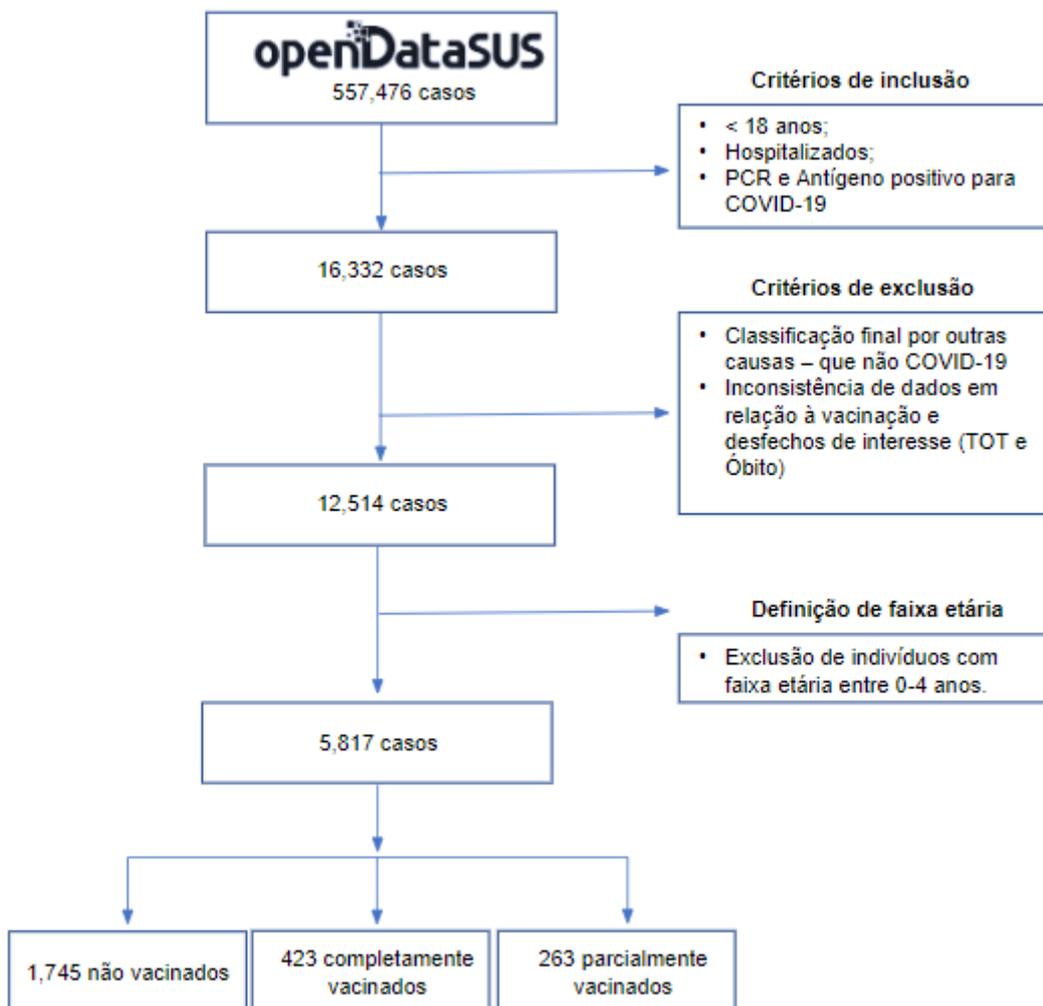


Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes internados por SRAG na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.

	Não vacinado N = 1.353¹	Parcialmente vacinado N = 151¹	Completamente vacinado N = 241¹	Valor de p
Idade	7.00 (6.00, 9.00)	7.00 (6.00, 8.00)	8.00 (6.00, 9.00)	<0.01
Sexo				0.92
Masculino	766 (57%)	82 (54%)	136 (56%)	
Raça/Cor				0.04
Branco	611 (45%)	75 (50%)	112 (46%)	
Preto	37 (2.7%)	5 (3.3%)	8 (3.3%)	
Pardo	413 (31%)	49 (32%)	73 (30%)	
Demais	292 (21,2%)	22 (15%)	48 (20,4%)	
Comorbidades	351 (26%)	59 (39%)	77 (32%)	<0.001
Região				<0.001
Centro-Oeste	198 (15%)	19 (13%)	31 (13%)	
Nordeste	141 (10%)	10 (6.6%)	17 (7.1%)	
Norte	67 (5.0%)	7 (4.6%)	3 (1.2%)	
Sudeste	596 (44%)	78 (52%)	139 (58%)	
Sul	351 (26%)	37 (25%)	51 (21%)	
VM	112 (8.3%)	11 (7.3%)	13 (5.4%)	0.31
Coinfecção	97 (7.2%)	8 (5.3%)	8 (3.3%)	0.06
Obesidade	7 (2.7%)	3 (5.7%)	0 (0%)	0.22
Óbito	42 (3.1%)	3 (2.0%)	2 (0.8%)	0.10

¹Mediana (IQR); n (%). ²Teste de Kruskal-Wallis; Teste qui-quadrado de Pearson; Teste exato de Fisher.

Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos pacientes internados por SRAG na faixa etária entre 12 anos e 17 anos.

	Não vacinado N = 392¹	Parcialmente vacinado N = 112¹	Completamente vacinado N = 182¹	Valor de p
Idade	15.00 (13.00, 16.00)	15.00 (13.00, 16.00)	15.00 (14.00, 16.00)	0.11
Sexo				0.67
Masculino	190 (48%)	51 (46%)	81 (45%)	
Raça/Cor				<0.01
Branco	153 (39%)	53 (47%)	93 (51%)	
Preto	8 (2.0%)	0 (0%)	7 (3.8%)	
Pardo	156 (40%)	48 (43%)	48 (26%)	
Demais	75 (19,3%)	11 (9,8%)	34 (19,1)	
Comorbidades	193 (49%)	53 (47%)	73 (40%)	<0.04
Região				<0.01
Centro-Oeste	49 (13%)	13 (12%)	18 (9.9%)	
Nordeste	77 (20%)	21 (19%)	24 (13%)	
Norte	18 (4.6%)	6 (5.4%)	3 (1.6%)	
Sudeste	154 (39%)	45 (40%)	86 (47%)	
Sul	94 (24%)	27 (24%)	51 (28%)	
VM	47 (12%)	12 (11%)	17 (9.3%)	0.62
Coinfecção	4 (1.0%)	1 (0.9%)	3 (1.6%)	0.93
Obesidade	4 (3.2%)	3 (6.7%)	3 (5.6%)	0.45
Óbito	35 (8.9%)	4 (3.6%)	12 (6.6%)	0.14

¹Mediana (IQR); n (%). ²Teste de Kruskal-Wallis; Teste qui-quadrado de Pearson; Teste exato de Fisher.

Na faixa etária entre 5 anos e 11 anos, 1.353 dos hospitalizados por SRAG não eram vacinados, 151 destes eram parcialmente vacinados e 241 eram completamente vacinados. Na faixa etária entre 12 anos e 17 anos, 392 hospitalizados por SRAG não eram não vacinados, 112 eram parcialmente vacinados e 182 eram completamente vacinados.

A mediana de idade na faixa etária entre 5 anos e 11 anos foi de 7 anos nos grupos não vacinados e parcialmente vacinados e 8 anos no grupo completamente vacinados. Na faixa etária entre 12 anos e 17 anos, a mediana de idade foi de 15 anos em todos os grupos.

As regiões com maior percentual de internações na faixa etária entre 5 anos e 11 anos foram, nesta ordem, Sudeste, Sul, Centro-Oeste, Nordeste e Norte, em todos os grupos

vacinais. Entre a faixa etária de 12 anos até 17 anos, as regiões com maior percentual de internações foram, nesta ordem, Sudeste, Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Norte, em todos os grupos vacinais.

Não houve diferença estatística entre os grupos não vacinados, parcialmente vacinados e completamente vacinados quanto à VM, à existência de coinfeção, obesidade e evolução para o óbito nas faixas etárias em estudo.

A efetividade vacinal encontrada para SRAG decorrente da COVID-19 na comparação entre não vacinados e parcialmente vacinados, e não vacinados e completamente vacinados, na faixa etária entre 5 anos e 11 anos foi 87% e 83%, respectivamente ($p < 0,01$). Na faixa etária entre 12 anos e 17 anos, a efetividade vacinal foi 58% na comparação entre não vacinados e parcialmente vacinados e 74% entre não vacinados e completamente vacinados ($p < 0,01$) (tabelas 3 e 4) (figuras 2 e 3).

Para VM entre os internados por SRAG decorrente da COVID-19, a efetividade vacinal entre não vacinados e parcialmente vacinados, e não vacinados e completamente vacinados, na faixa etária entre 5 anos e 11 anos, foi 88% e 90%, respectivamente ($p < 0,01$). Na faixa etária entre 12 anos e 17 anos, a efetividade vacinal foi 64% na comparação entre não vacinados e parcialmente vacinados e 80% entre não vacinados e completamente vacinados ($p < 0,05$) (tabelas 3 e 4) (figuras 4 e 5).

A efetividade vacinal para óbito por SRAG decorrente da COVID-19 entre não vacinados e parcialmente vacinados, e não vacinados e completamente vacinados, nas faixas etárias entre 5 anos e 11 anos, foi de 99,3% e 99,6%, respectivamente. Entre 12 anos e 17 anos, a efetividade vacinal foi 84% para o grupo parcialmente vacinado e 80% para o grupo completamente vacinado, quando comparados ao grupo não vacinado ($p < 0,01$) (tabelas 3 e 4) (figuras 6 e 7).

Tabela 3 – Efetividade vacinal contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.

Estrato vacinal 5 -11 anos	Risco relativo	Valor de p	IC 2,5	IC 97,5
SRAG				
Parcialmente vacinados	0,13	<0.01	0,08	0,21
Completamente vacinados	0,17	<0.01	0,11	0,26
VM				
Parcialmente vacinados	0,12	<0.01	0,05	0,23
Completamente vacinados	0,10	<0.01	0,04	0,20
Óbito				
Parcialmente vacinados	0,07	<0.01	0,02	0,20
Completamente vacinados	0,04	<0.01	0,01	0,15

Figura 2 – Taxa de SRAG de acordo com estrato vacinal na população entre 5 e 11 anos.

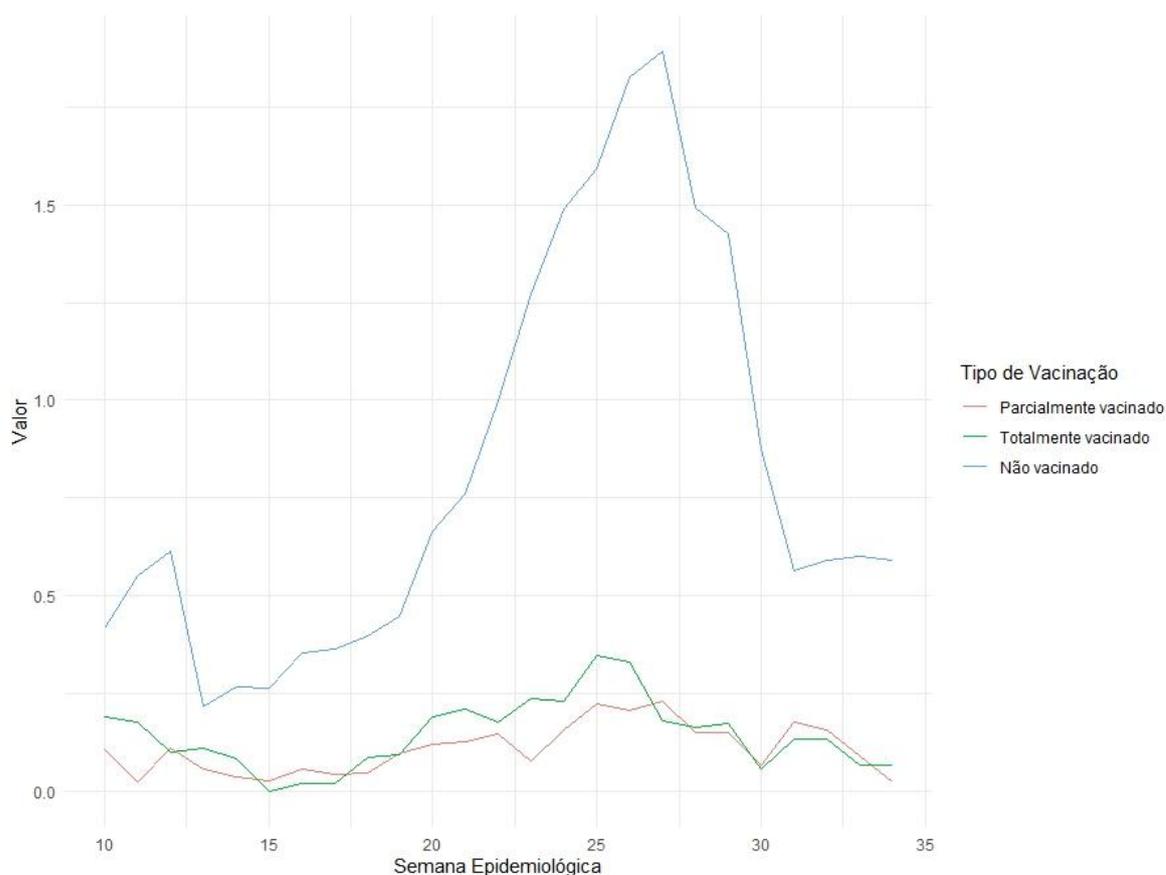


Tabela 4 – Efetividade vacinal contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 12 anos e 17 anos.

Estrato vacinal 12 - 17 anos	Risco relativo	Valor de p	IC 2,5	IC 97,5
SRAG				
Parcialmente vacinados	0,42	<0.01	0,20	0,81
Completamente vacinados	0,26	<0.01	0,11	0,56
VM				
Parcialmente vacinados	0,36	0.02	0,14	0,80
Completamente vacinados	0,20	0.01	0,06	0,52
Óbito				
Parcialmente vacinados	0,16	<0.01	0,04	0,46
Completamente vacinados	0,20	<0.01	0,06	0,52

Figura 3 – Taxa de SRAG de acordo com estrato vacinal na população entre 12 e 17 anos.

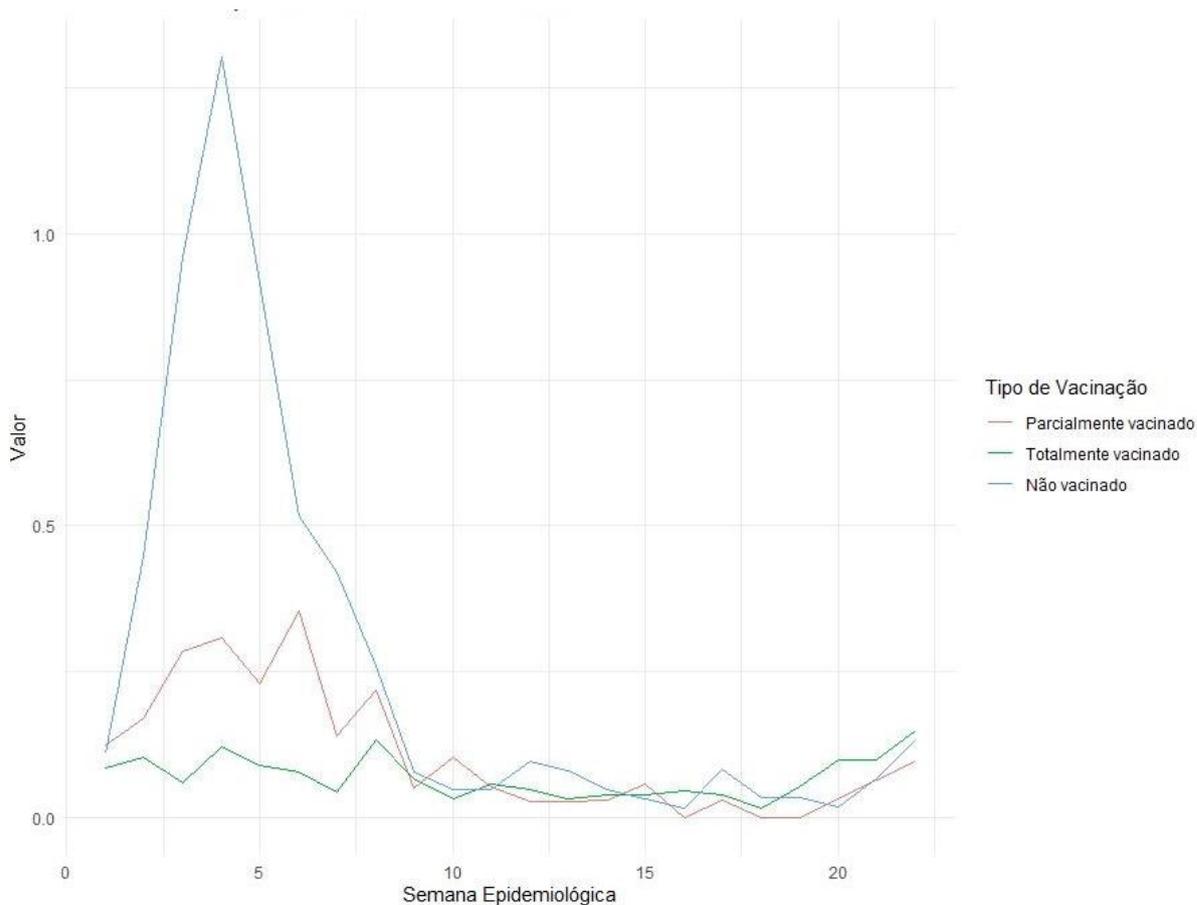


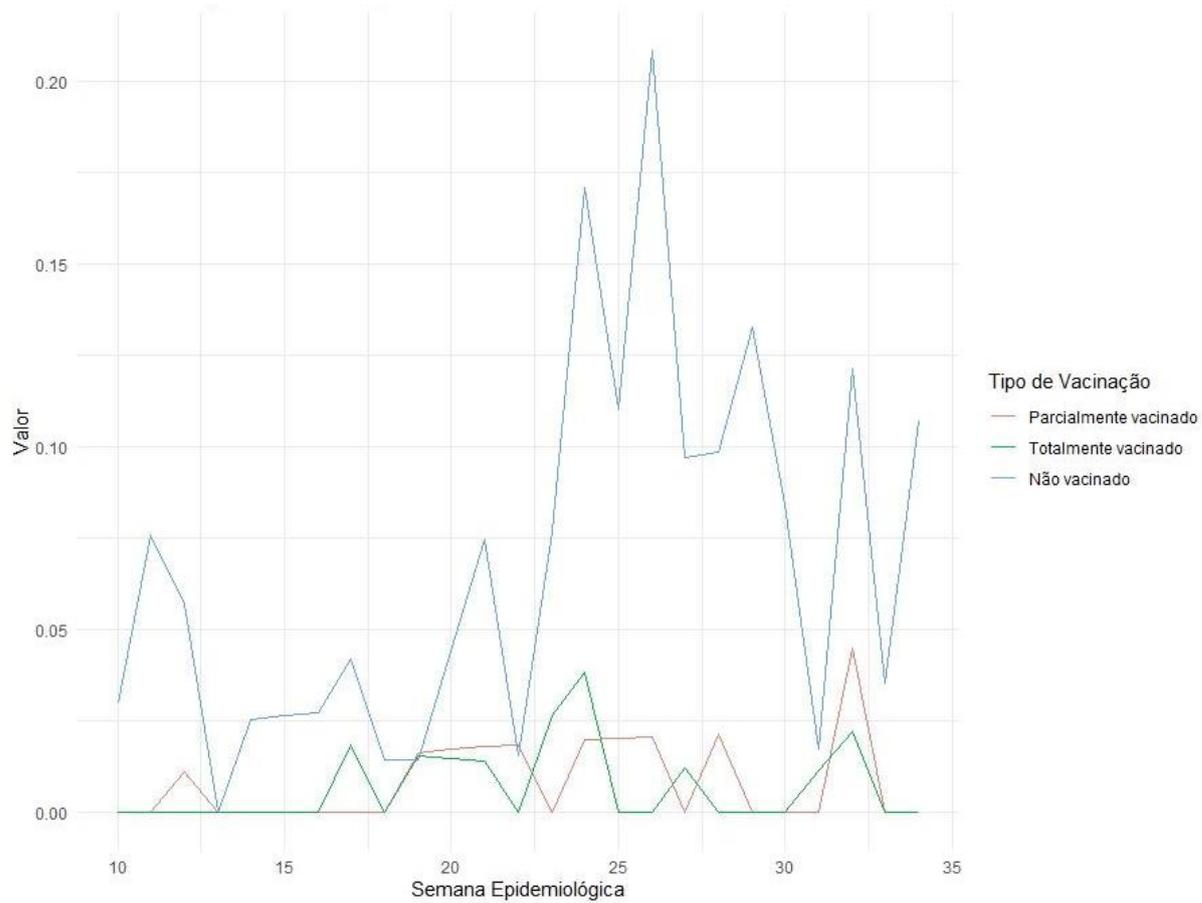
Figura 4 – Taxa de VM de acordo com estrato vacinal na população entre 5 e 11 anos.

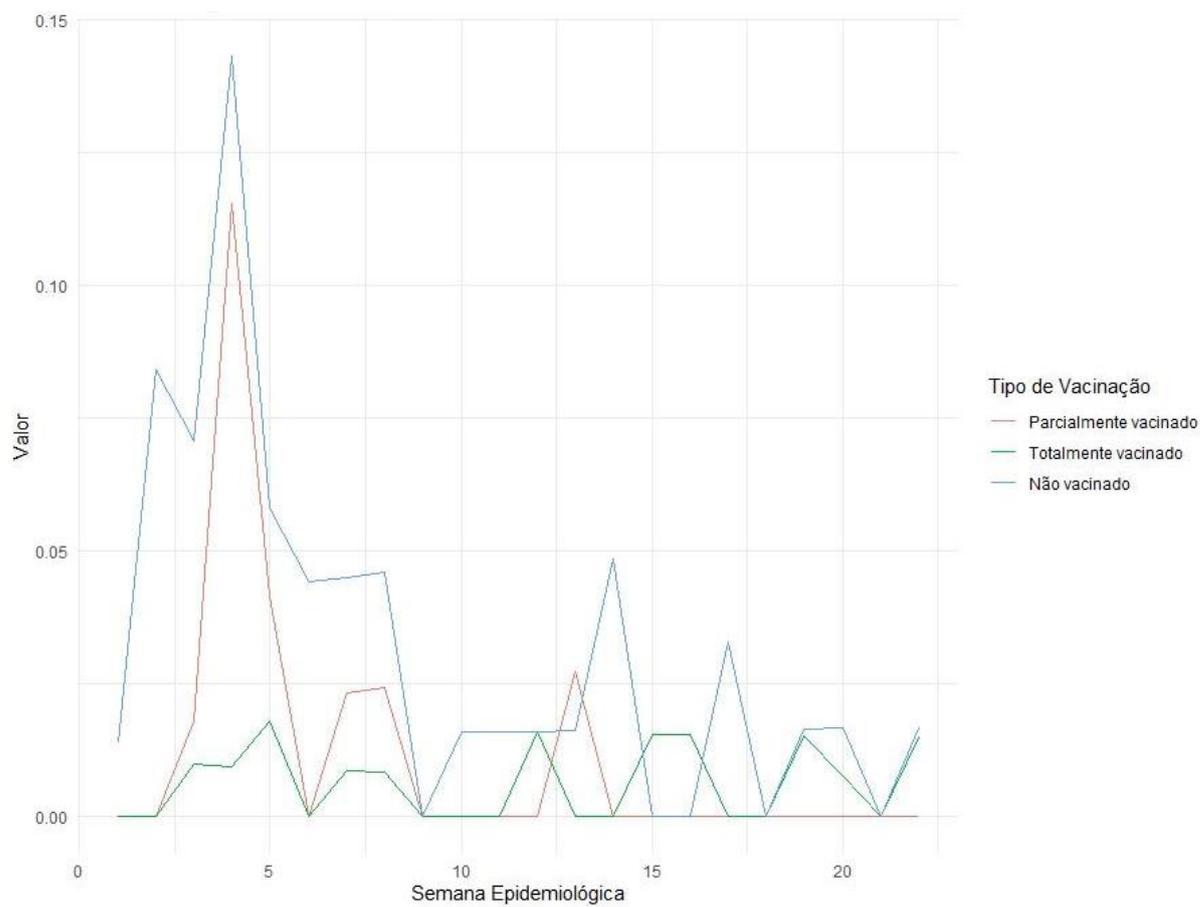
Figura 5 – Taxa de VM de acordo com estrato vacinal na população entre 12 e 17 anos.

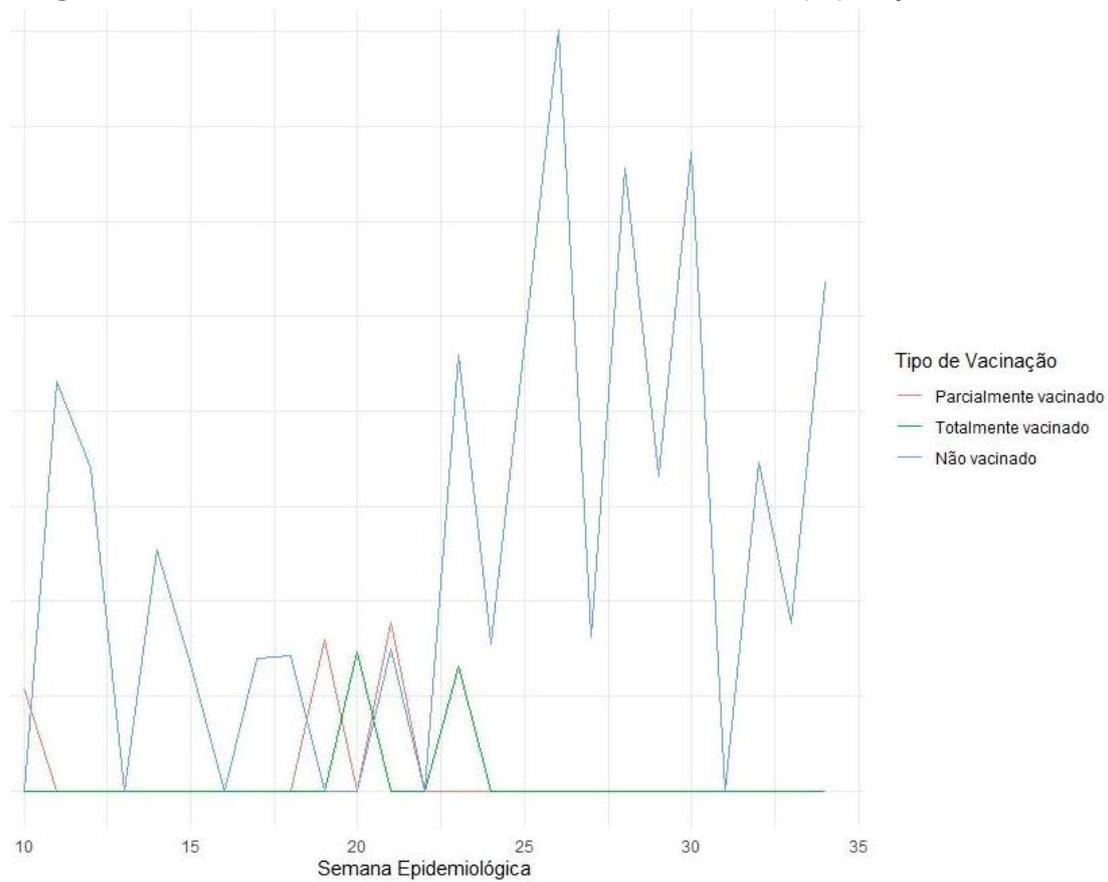
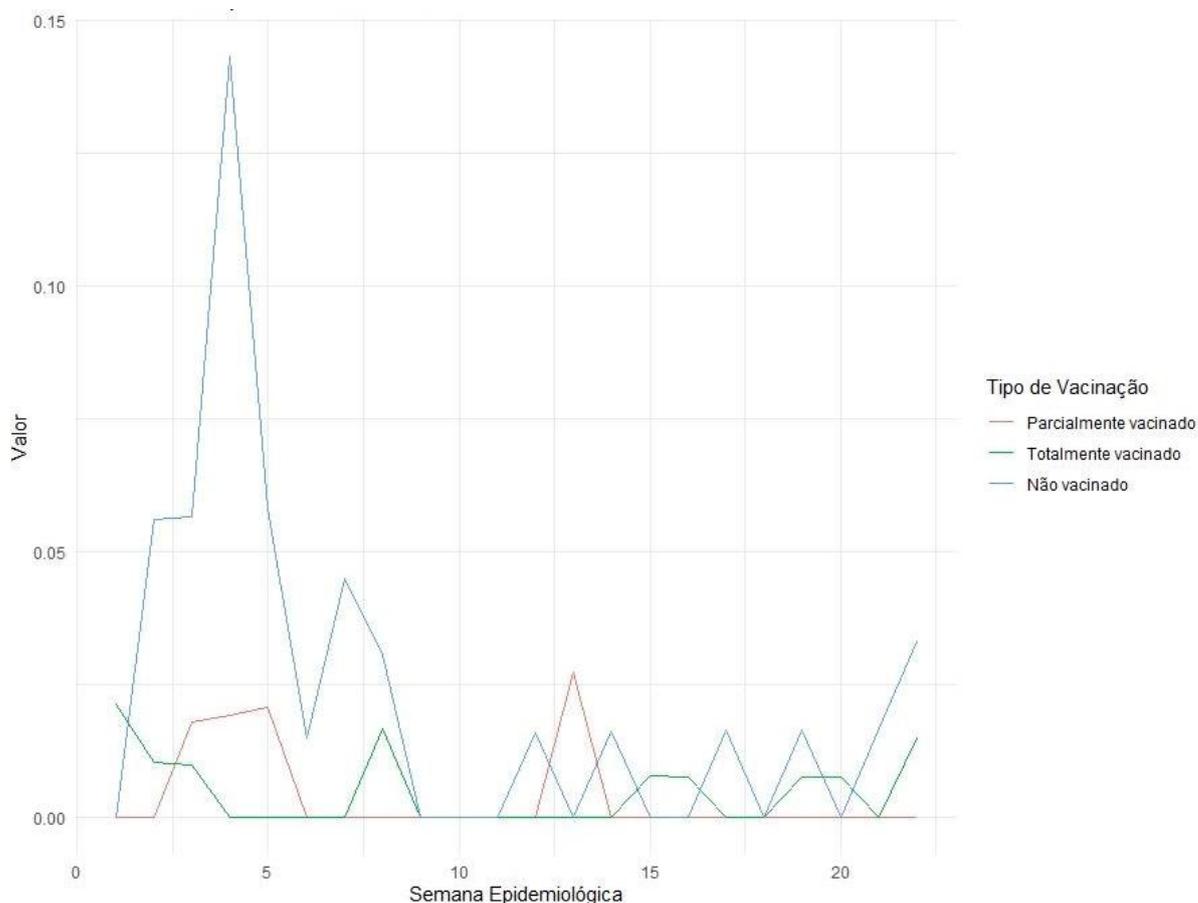
Figura 6 – Taxa de óbito de acordo com estrato vacinal na população entre 5 e 11 anos.

Figura 7 – Taxa de óbito de acordo com estrato vacinal na população entre 12 e 17 anos.

Dentre os pacientes que desenvolveram SRAG, na faixa etária entre 5 e 11 anos, no grupo parcialmente vacinados, 72% receberam a vacina BNT162b2 e 28% a vacina CoronaVac. No grupo completamente vacinados, 52% receberam a vacina BNT162b2 e 48% a vacina CoronaVac.

Dentre os pacientes que desenvolveram SRAG, na faixa etária entre 12 e 17 anos, no grupo parcialmente vacinados, 2% receberam a vacina BNT162b2 e 98% a vacina CoronaVac. No grupo completamente vacinados, 91% receberam a vacina BNT162b2 e 9% a vacina CoronaVac.

Na comparação entre as duas vacinas, BNT162b2 e CoronaVac, tendo como grupo de referência para a análise estatística o grupo CoronaVac, a única diferença observada foi na faixa etária entre 5 e 11 anos, no grupo parcialmente vacinado, com redução 62% maior do risco de internação por SRAG naqueles que receberam uma dose de CoronaVac ($p < 0,01$) (tabelas 5 e 6).

A comparação dos desfechos entre as duas vacinas na faixa etária entre 12 e 17 anos não foi realizada, já que o percentual de cobertura vacinal pelas duas vacinas foi muito divergente, não havendo poder para comparar ambos os imunizantes.

Tabela 5 – Comparação entre a vacinação parcial com Coronavac e BNT162b2 contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.

Vacinação parcial 5 - 11 anos	Risco relativo	Valor de p	IC 2,5	IC 97,5
SRAG				
Coronavac	0,38	<0.01	0,24	0,58
VM				
Coronavac	0,38	0.16	0,08	1,32
Óbito				
Coronavac	0	0.99	-	-

Tabela 6 – Comparação entre a vacinação completa com CoronaVac e BNT162b2 contra desfechos graves da COVID-19 na faixa etária entre 5 anos e 11 anos.

Vacinação completa 5 - 11 anos	Risco relativo	Valor de p	IC 2,5	IC 97,5
SRAG				
Coronavac	1,68	<0.43	0,47	6,92
VM				
Coronavac	0,35	<0.12	0,08	1,18
Óbito				
Coronavac	0	0.99	-	-

DISCUSSÃO

Nesta análise, utilizando um banco de dados de registro nacional de base populacional incluindo todos os indivíduos com idade entre 5 e 17 anos de idade no Brasil, a vacinação com CoronaVac ou BNT162b2 mostrou-se efetiva na redução das taxas de hospitalização por SRAG, bem como na redução das taxas de VM e óbitos decorrentes da SRAG por COVID-19, permitindo inferir que os imunizantes utilizados são capazes de induzir boa resposta imune na população em estudo durante a circulação predominante da variante Ômicron.

A efetividade da vacinação completa foi maior do que 80% na redução das taxas de admissão hospitalar por SRAG na faixa etária entre 5 e 11 anos e maior do que 70% na faixa etária entre 12 e 17 anos. Para o desfecho de VM entre os internados por SRAG decorrente da COVID-19, a efetividade da vacinação completa foi de 90% e 80% nas faixas etárias entre 5 e 11 anos e entre 12 e 17 anos, respectivamente. A efetividade da vacinação completa contra óbito por SRAG decorrente da COVID-19 foi maior do que 99% na população entre 5 e 11 anos e 80% entre 12 e 17 anos. Valores expressivos foram observados até mesmo nos pacientes parcialmente vacinados, quando comparados ao grupo de não vacinados. Também não houve diferenças significativas na efetividade entre as duas vacinas utilizadas em crianças de 5 a 11 anos, grupo no qual a distribuição entre os dois imunizantes permitia a comparação.

Os achados deste estudo apontam para uma efetividade vacinal maior do que muitos estudos prévios. Em uma meta-análise sobre a efetividade das vacinas que utilizam a plataforma de mRNA aprovadas na Europa contra a COVID-19 em crianças de 5 a 11 anos, a efetividade contra hospitalização no período da Ômicron foi de 75%, enquanto a efetividade na redução da letalidade não foi possível de ser avaliada pelo baixo número de óbitos nos estudos incluídos (15). Em adolescentes, um estudo de coorte pareado de populacional feito nos países nórdicos encontrou 72% de redução de risco de hospitalização em adolescentes que receberam vacinas baseadas em mRNA, durante o período de predomínio das variantes Delta e Ômicron. Em relação ao desfecho óbito neste grupo etário, por ser um desfecho mais raro, a análise de efetividade para este desfecho não é possível em muitos estudos. Entretanto, em situações em que é possível ser avaliado, a redução do risco de óbito em adolescentes é maior que 90% (22).

Muitos fatores podem explicar as diferenças encontradas. Boa parte dos estudos utilizam a metodologia de caso-controle baseado em controles com teste negativo enquanto o nosso estudo utiliza uma base populacional (16,17). Entretanto, em um estudo italiano de base populacional, com metodologia muito semelhante ao presente estudo, a efetividade da vacina Pfizer contra hospitalização foi menor que 50% entre janeiro e abril de 2022 (23). Diferenças encontradas entre estes e outros estudos podem ser atribuíveis ao fato de que o Brasil apresentou, desde o início da pandemia, uma das maiores mortalidades entre crianças e adolescentes, chegando a um coeficiente maior que 10 óbitos por milhão de habitantes (2). Este fato provavelmente foi influenciado por questões de acesso a suporte ventilatório para população e as políticas de enfrentamento à pandemia. Outra explicação para eventuais diferenças pode ser atribuível à grande população analisada em nosso estudo, que inclui toda a população brasileira. Este contexto de um banco de dados robusto em um país com maior

mortalidade pela COVID-19 em crianças e adolescentes torna possível a avaliação da efetividade para desfechos mais raros, como necessidade de ventilação mecânica e óbito, os quais muitos dos estudos não tem poder estatístico para avaliar.

Além disso, a maioria dos estudos que já demonstraram a efetividade ocorreram em países com uso predominante de BNT162b2 e a vacina Moderna mRNA-1273, onde não é possível comparar com vacinas com o SARS-CoV-2 inativado, como a CoronaVac (24). Alguns estudos brasileiros já avaliaram desfechos como infecção sintomática, internação e óbito, todos encontrando efetividade moderada, semelhante com as duas vacinas disponíveis, porém uma perda da efetividade após 3 meses da aplicação. No entanto, estes estudos não são comparáveis aos nossos achados, pois todos estes utilizaram a metodologia de caso-controle utilizando os testes negativos como pacientes controles, o que acarreta um potencial de viés resultante da seleção dos controles se constituir em indivíduos que foram testados e portanto tem outras infecções, podendo não ser o melhor comparador (16,17). Na nossa casuística, a comparação foi com a base da população, estimando os vacinados e não vacinados através das coberturas. Apesar de haver dados demonstrando produção de maior nível de anticorpos seguindo as vacinas de mRNA em comparação às vacinas de vírus inativados como a Coronavac, tanto em nosso estudo quanto nos estudos brasileiros prévios não houve diferença na efetividade das duas principais vacinas utilizadas (BNT162b2 e Coronavac). Estes achados reforçam a importância de estudos que avaliam a efetividade para desfechos clínicos para doenças infecciosas que não possuem correlato de proteção, pois a avaliação de imunogenicidade pode não se correlacionar totalmente, visto que a produção de anticorpos pode não ter correlação direta com a imunidade celular e a resposta imune como um todo.

No entanto, nosso estudo possui algumas limitações. Primeiro, por se tratar de um estudo com dados extraídos de um sistema de base populacional, pode haver subnotificação dos casos e do *status* vacinal. Apesar disso, o fato de o estudo contemplar uma amostra grande, representativa da população avaliada, restringe este viés, aumentando a capacidade de detecção de diferenças entre os grupos. Segundo, pode ocorrer migração de pacientes para outra faixa etária de acordo com a idade do paciente. Por se tratar de um estudo com avaliação de apenas um ano, esta limitação é, contudo, minimizada. Terceiro, pelo caráter populacional dos controles, que são os participantes não hospitalizados, não foi possível ajustar para potenciais confundidores como comorbidades, pois não se dispõe de dados sobre a prevalência das mesmas comorbidades na população não internada e não vacinada. Entretanto, como a prevalência de comorbidades nos participantes hospitalizados entre os grupos vacinados e não vacinados é equilibrada, estimamos que este fato não acarreta uma

superestimativa no impacto da vacinação. Quarto, vale destacar que como denominador foi utilizado o censo de 2022, com distribuição da população brasileira por faixas etárias. O censo utilizado foi divulgado no ano em que foi realizado o estudo, sendo a fonte mais atualizada. Porém, as faixas etárias diferem das utilizadas pelo trabalho. Na tentativa de redução desta limitação, foi realizado cálculo para padronização do numerador e denominador na mesma faixa etária da pesquisa. Por último, uma limitação é desconhecer o status dos participantes em relação à infecções prévias pelo SARS-CoV-2. No entanto, em virtude da alta disseminação da pandemia no Brasil, estima-se que a prevalência de infecção prévia não seja desprezível. Este contexto pode auxiliar a explicar um dos achados mais intrigantes do estudo, que é o robusto impacto já da primeira dose, com pouco acréscimo da segunda dose na redução dos desfechos de maior gravidade.

Em suma, os nossos achados corroboram para uma robusta proteção que a vacinação contra COVID-19, mesmo após a primeira dose e independente do imunizante, apresenta na redução do risco de hospitalização por SRAG, necessidade de ventilação mecânica e óbito. Dados como estes podem servir de embasamento para políticas públicas e para mitigar a hesitação vacinal de profissionais de saúde, pais e responsáveis em relação às vacinas contra a COVID-19.

CONCLUSÃO

Para crianças hospitalizadas nas faixas etárias entre 5 anos e 11 anos e entre 12 anos e 17 anos, durante o período de predominância da variante Ômicron no Brasil, a vacinação com CoronaVac ou BNT162b2 ofereceu redução de desfechos graves da COVID-19.

Houve redução das internações por SRAG decorrente da COVID-19 nas duas faixas etárias em estudo.

Na faixa etária das crianças, entre 5 anos e 11 anos, a chance de desenvolvimento de SRAG tanto no grupo parcialmente vacinados, como também no grupo completamente vacinados, mostrou-se menor em comparação ao grupo de não vacinados. No primeiro grupo, essa redução foi de 87% e no segundo grupo 83%, ambas com significância estatística.

Na faixa etária dos adolescentes, entre 12 anos e 17 anos, a chance de desenvolvimento de SRAG tanto no grupo parcialmente vacinados, como também no grupo completamente vacinados, também se mostrou menor em comparação ao grupo de não vacinados, com redução de 58% e 74% da taxa de incidência, respectivamente.

A evolução para VM na faixa etária das crianças nos grupos parcialmente vacinados e completamente vacinados apresentou redução de 88% e 90%, respectivamente, quando comparados ao grupo não vacinados.

Na faixa etária dos adolescentes, a evolução para VM no grupo parcialmente vacinados e completamente vacinados foi 64% e 80% menor em comparação ao grupo de não vacinados, respectivamente.

O desfecho de óbito no grupo das crianças completamente e parcialmente vacinados foi 99,3% e 99,6% menor em comparação ao grupo de não vacinados, respectivamente. Já no grupo dos adolescentes, essa redução foi de 84% no grupo parcialmente vacinados e 80% no grupo completamente vacinados.

A análise desses dados indica que a aplicação de apenas uma dose da vacina CoronaVac ou BNT162b2 foi capaz de reduzir internação por SRAG, necessidade de suporte ventilatório invasivo e evolução para óbitos decorrentes da COVID-19, sem diferenças significativas na efetividade entre as duas vacinas utilizadas em crianças de 5 a 11 anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams N, Radia T, Harman K, Agrawal P, Cook J, Gupta A. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03801-6>
 2. Kitano T, Kitano M, Krueger C, Jamal H, Al Rawahi H, Lee-Krueger R, et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- And middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. *PLoS One*. 2021 Jan 1;16(1 January).
 3. Sousa BLA, Silva CA, Ferraro AA. An update on the epidemiology of pediatric COVID-19 in Brazil. Vol. 40, *Revista Paulista de Pediatria*. Sao Paulo Pediatric Society; 2022.
 4. Galhardi CP, Freire NP, Fagundes MCM, Minayo MC de S, Cunha ICKO. Fake News and vaccine hesitancy in the COVID-19 pandemic in Brazil. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2022;27(5):1849–58.
 5. Fernandes Nehab M, Gonçalves Camacho K, Teixeira Reis A, Junqueira-Marinho M de F, Marques Abramov D, Almeida de Azevedo ZM, et al. Willingness of Brazilian caregivers in having their children and adolescents vaccinated against Covid-19. *Vaccine*. 2023 Jan 16;41(3):735–43.
 6. Leigh JP, Moss SJ, White TM, Picchio CA, Rabin KH, Ratzan SC, et al. Factors affecting COVID-19 vaccine hesitancy among healthcare providers in 23 countries. *Vaccine*. 2022 Jul 29;40(31):4081–9.
-

7. Watanabe A, Kani R, Iwagami M, Takagi H, Yasuhara J, Kuno T. Assessment of Efficacy and Safety of mRNA COVID-19 Vaccines in Children Aged 5 to 11 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2023 Apr 3;177(4):384–94.
 8. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022 Aug 1;5(8):e2228008.
 9. Ministério da Saúde. Cobertura Vacinal COVID-19 [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 2]. Available from: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_COBERTURA_COVID_RESIDENCIA/SEIDIGI_DEMAS_COBERTURA_COVID_RESIDENCIA.html
 10. Ministério da Saúde. Anvisa aprova vacina da Pfizer contra Covid para crianças de 5 a 11 anos [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-contracovid-para-criancas-de-5-a-11-anos>
 11. Ministério da Saúde. Anvisa autoriza vacina da Pfizer para crianças com mais de 12 anos [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-autoriza-vacina-da-pfizer-para-criancas-com-mais-de-12-anos>
 12. Ministério da Saúde. Anvisa aprova uso emergencial da CoronaVac para crianças de 3 a 5 anos [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-da-coronavac-para-criancas-de-3-a-5-anos>
 13. Instituto Butantan. CoronaVac é aprovada por unanimidade para crianças de 3 a 5 anos [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 15]. Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/coronavac-e-aprovada-por-unanimidade-para-criancas-de-3-a-5-anos#:~:text=A%20CoronaVac%20vem%20sendo%20aplicada,ap%C3%B3s%20aprovada%20un%C3%A2nime%20da%20Anvisa>
 14. Zeng B, Gao L, Zhou Q, Yu K, Sun F. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2022 Dec 1;20(1).
 15. Piechotta V, Siemens W, Thielemann I, Toews M, Koch J, Vygen-Bonnet S, et al. Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5–11 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023 Jun 1;7(6):379–91.
 16. Oliveira EA, Oliveira MCL, Colosimo EA, Simões e Silva AC, Mak RH, Vasconcelos MA, et al. Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 Variants in Adolescents from 15 to 90 Days after Second Dose: A Population-Based Test-Negative Case-Control Study. *Journal of Pediatrics.* 2023 Feb 1;253:189-196.e2.
 17. Oliveira EA, Oliveira MCL, Silva ACS e., Colosimo EA, Mak RH, Vasconcelos MA, et al. Effectiveness of BNT162b2 and CoronaVac vaccines against omicron in children aged 5 to 11 years. *World Journal of Pediatrics.* 2023 Oct 1;19(10):949–60.
-

18. OpenDataSUS. SRAG 2021 a 2023 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-a-2023>
 19. Ministério da Saúde. Vacinômetro COVID-19 [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 9]. Available from: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html
 20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico [Internet]. 2024 [cited 2024 Jan 9]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html>
 21. GPEDS. Effectiveness of COVID-19 vaccines in Brazil [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 21]. Available from: https://github.com/gpeds/cov_vac
 22. Poukka E, Andersson NW, Thiesson EM, Baum U, Pihlström N, Per€ A€ A J, et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness Among Adolescents [Internet]. Available from: <http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/153/2/e2023062520/1593435/peds.2023-062520.pdf>
 23. Sacco C, Del Manso M, Mateo-Urdiales A, Rota MC, Petrone D, Riccardo F, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5–11 years in Italy: a retrospective analysis of January–April, 2022. *The Lancet*. 2022 Jul 9;400(10346):97–103.
 24. Castelli JM, Rearte A, Olszevicki S, Voto C, Del Valle Juarez M, Pesce M, et al. Effectiveness of mRNA-1273, BNT162b2, and BBIBP-CorV vaccines against infection and mortality in children in Argentina, during predominance of delta and omicron covid-19 variants: test negative, case-control study. *BMJ*. 2022.
-