

Eventos adversos das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes: sinopse baseada em evidências

Osmar Clayton Person^I, Maria Eduarda dos Santos Puga^{II}, Álvaro Nagib Atallah^{III}

Faculdade Paulista de Ciências da Saúde - SPDM (FPCS), São Paulo (SP), Brasil

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) espalhou-se rapidamente em todo o mundo, a partir de dezembro de 2019. A vacinação tornou-se prioridade para a prevenção da doença, mas junto surgiu o temor de eventos adversos. **Objetivo:** Avaliar as evidências de possíveis eventos adversos das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes. **Material e Métodos:** Trata-se de sinopse baseada em evidências. Procedeu-se à busca por estudos que associavam as vacinas para COVID-19 a eventos adversos a elas relacionados em três bases de dados: PubMed (1966-2024), Portal BVS (1982-2024) e Embase (1974-2024) e também no metabuscador de evidências TRIP DATABASE (2024). Foram utilizados os termos “COVID-19 Vaccines/adverse effects “[Mesh] Filters: Child: birth-18 years”. Dois pesquisadores independentemente extraíram os dados e avaliaram a qualidade dos estudos para a síntese. O desfecho de análise envolveu a efetividade das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes e a ocorrência de eventos adversos. **Resultados:** Foram encontradas 552 referências, seis estudos (3 revisões sistemáticas e 3 ensaios clínicos) foram incluídos (n = 13.642.718 participantes). **Discussão:** Há um número bastante razoável de estudos e amostragem sobre a vacinação para a COVID-19 em crianças e adolescentes. Esses estudos mostram efetividade e segurança das vacinas, sendo a ocorrência de eventos adversos mais associada a efeitos locais leves a moderados e um risco muito baixo de eventos adversos sistêmicos graves. **Conclusões:** Há evidência de efetividade das vacinas e baixo risco de complicações a elas associado, considerando-se que o risco-benefício justifica sua utilização em crianças e adolescentes nesse momento. **Termos DeCS:** Prática clínica baseada em evidências, vacina, COVID-19, eventos adversos, revisão.

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: crianças, adolescentes, complicações.

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor dos cursos de graduação e pós-graduação da Faculdade Paulista de Ciências da Saúde – SPDM (FPCS), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}<https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

^{III}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

^{IIII}<https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

^{IIIIII}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

^{IIIIIIII}<https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: extração de dados, síntese de resultados, montagem de tabelas e redação; Puga MES: estratégia de busca, revisão metodológica e extração de dados; Atallah AN: mentor, revisão do texto e orientações. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Centro Cochrane do Brasil

R. Sena Madureira, 1.500 — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04021-001

E-mail: mespuga@unifesp.br e mespuga@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 21 de fevereiro de 2024. Última modificação: 22 de fevereiro de 2024. Aceite: 11 de março de 2024.

CONTEXUALIZAÇÃO

O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) é um vírus RNA de fita simples, altamente infeccioso, e que se espalhou rapidamente em todo o mundo, a partir de dezembro de 2019. A infecção resultante, conhecida como COVID-19, pode causar vários sintomas, como tosse, febre, desconforto torácico e até síndrome do desconforto respiratório em casos graves.¹

Muito embora a COVID-19 costumeiramente leve a casos mais brandos em crianças e bebês, um pequeno número pode desenvolver complicações graves, como síndrome do desconforto respiratório agudo grave, miocardite, insuficiência renal aguda, choque cardiogênico ou séptico e falência de múltiplos órgãos.²

Um estudo de vigilância nacional realizado nos Estados Unidos mostrou que durante a pandemia foi registrada taxa de hospitalização associada à COVID-19 de 48,2 por 100.000 habitantes em menores de 18 anos, de outubro de 2020 a setembro de 2021, sendo que em 26,4% dos casos houve necessidade de internação em UTI, 6,2% necessitaram de ventilação mecânica invasiva e 0,7% evoluíram a óbito.²

Diante da constante mutação do SARS-CoV-2, o surgimento de novas variantes e a preocupação com a saúde da população em nível mundial, o desenvolvimento e a administração de vacinas para a COVID-19 tornaram-se prioridade e uma das estratégias mais importantes para prevenir e controlar a pandemia de COVID-19. Atualmente, diferentes tipos de vacina para COVID-19 são utilizados, sendo as mais empregadas a vacina de RNA-mensageiro, a vacina baseada em vetor do vírus, a vacina de vírus inativado e a vacina de subunidade de proteína viral. Em 23 de abril de 2022, os casos e mortes acumulados confirmados de COVID-19 atingiram 505.817.953 e 6.213.876, respectivamente, enquanto 58,75% das pessoas foram totalmente vacinadas em todo o mundo, sendo taxa de cobertura vacinal superior a 70% em mais de 60 países, de acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS).^{3,4}

A vacina é uma forma essencial para conter a pandemia e várias atividades de pesquisa sobre a terapêutica COVID-19 estão acontecendo com uma velocidade excepcional. Muitos países ainda estão sofrendo as ondas de surtos da COVID-19, embora a transmissão e a morte da doença tenham diminuído devido a várias medidas eficazes tomadas por profissionais de saúde, comunidades e governos. No entanto, as vacinas constituem necessidade imediata para conter o desastre liderado pela pandemia que já destruiu o status médico, econômico e social da sociedade. Portanto, a maioria dos países agora se entregou ao desenvolvimento de vacinas COVID-19 eficazes por meio de sua avaliação e fabricação.⁵

A maioria dos estudos clínicos realizados até o momento não demonstrou a ocorrência de eventos adversos graves associados às vacinas para COVID-19, em comparação com placebo.⁶

No início de 2022, o Ministério da Saúde anunciou a inclusão de crianças da faixa etária de 5 a 11 anos no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (PNO). Estima-se que esse público seja de 20 milhões de crianças.⁷

As vacinas contra a COVID-19 para crianças menores de 5 anos foram disponibilizadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, mas como em qualquer vacina, é possível a ocorrência de efeitos colaterais.⁸

As discussões e divergências de opinião na mídia, relativas à ocorrência de efeitos adversos à administração de vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes motivou-nos à realização deste estudo, na busca das melhores evidências disponíveis e amparadas na ciência, quanto à segurança dessas vacinas.

OBJETIVOS

Avaliar as evidências relativas a possíveis eventos adversos das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de sinopse de evidências. Procedeu-se à busca em três bases eletrônicas de dados, sendo: MEDLINE via PubMed (1966-2024) – www.pubmed.gov, Embase (1974-2024) e Portal Regional BVS (1982-2024) e no metabuscador TRIP DATABASE (2024). Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a pesquisa. A data da última pesquisa foi 20 de janeiro de 2024.

O vocabulário oficial identificado foi extraído do DeCS – Descritor em Ciências da Saúde – <http://decs.bvs.br/> e no MeSH – Medical Subject Headings – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Foram utilizados os descritores e termos: “COVID-19 Vaccines/adverse effects “[Mesh] Filters: Child: birth-18 years”. A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o *Handbook* da Cochrane, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade.⁹

A estratégia de busca utilizada para a pesquisa nos bancos eletrônicos de dados é apresentada no **Quadro 1**.

O planejamento envolveu a seleção dos estudos com o maior nível de evidência, sendo priorizadas, na ordem, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, os ensaios clínicos (randomizados ou não), os estudos coorte, os estudos caso-controle e os estudos de séries de casos, seguindo a parametrização da pirâmide de nível de evidência. O desfecho de análise foi a relação entre a efetividade das vacinas para COVID-19 e eventos adversos a elas relacionados.

Quadro 1. Estratégia de busca realizada em 20 de janeiro 2024

Estratégias de busca/bases de dados	Resultados
PUBMED #1 "COVID-19 Vaccines/adverse effects"[Mesh]Filters: Child: birth-18 years	208
EMBASE #1 'sars-cov-2 vaccine'/exp #2 'adverse event'/exp #3 AND ([adolescent]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim) #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	28
Portal Regional BVS #1 (COVID-19) AND (EVENTOS ADVERSOS) AND (CRIANCA\$) LILACS (14) BRISA/RedTESA (6) CUMED (2) IBECS (2) PAHO-IRIS (2) BDENF - Enfermagem (1) BINACIS (1) Coleciona SUS (1)	18
TRIPDATABASE #1 (covid-19 vaccines) AND (adverse effects) AND (children OR child)	298

O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. Os resultados de estudos individuais foram resumidos em tabela. Foram considerados os estudos publicados na íntegra.

Os critérios de nivelamento das evidências foram adaptados do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence*¹⁰ e apresentados na **Tabela 1**.

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em janeiro de 2024 um total de 552 referências, sendo 208 no PubMed, 28 na Embase, 18 no Portal BVS/LILACS e 298 no metabuscador TRIP DATABASE. Depois de eliminadas as duplicidades e as referências não relacionadas ao escopo dessa análise, foram selecionadas as evidências de melhor qualidade, priorizando-se a pirâmide de nível de evidências, o que totalizou a inclusão de seis estudos (3 revisões sistemáticas e 3 ensaios clínicos), que avaliaram 13.642.718 participantes.

A **Tabela 2** apresenta os estudos incluídos nessa revisão, bem como suas características e achados.

DISCUSSÃO

O surgimento do novo coronavírus da COVID-19 tornou-se um problema de saúde pública e a pandemia passou a ter um impacto sem precedentes, tanto na saúde

física quanto na saúde mental das pessoas em todo o mundo. Embora em comparação com os adultos a proporção de casos de COVID-19 em crianças e adolescentes seja menor, geralmente com sintomas mais leves, e mesmo assintomáticos, as crianças podem ter doenças graves que resultam em hospitalização.¹¹

A definição de caso de COVID-19 grave na população pediátrica tem pequenas variações entre estudos e mesmo entre diretrizes, mas é certo requerer a constatação da certeza diagnóstica por PCR para SARS-CoV-2. A hospitalização e internação em UTI com necessidade de ventilação mecânica ou suporte circulatório acaba atuando como chave indicadora na caracterização da gravidade da doença, embora inevitavelmente com limitações atreladas às disparidades nos limiares de intervenção entre os diferentes centros e subgrupos de pacientes.²

Considerando os mecanismos fisiopatológicos, tal como ocorre no SARS-CoV, o SARS-CoV-2 utiliza a sua co-proteína *spike* (S) como facilitador para a entrada nas células-alvo por meio da interação com a enzima de conversão da angiotensina II (ECA-2). A subunidade S1 da proteína S liga-se à ECA-2, que ativa uma protease hospedeira, mais comumente a serina protease 2, liberando a subunidade S2 do complexo S1-S2. A S2 então permite a fusão do envelope viral com a membrana celular e, conseqüentemente, ocorre a endocitose dos componentes virais. O tropismo celular do SARS-CoV-2 é, portanto, em grande parte determinado pela co-expressão de

Tabela 1. Critérios de níveis de evidência

Nível de evidência	Terapia/prevenção/etiologia/risco
I	Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados randomizados
II	Ensaio clínico controlado com intervalo de confiança estreito (grande tamanho amostral)
III	Pelo menos um ensaio clínico
IV	Revisão sistemática com homogeneidade de estudos coorte
V	Estudo coorte ou um ensaio clínico randomizado de menor qualidade
VI	Estudos antes e depois ou estudos ecológicos
VII	Revisão sistemática com homogeneidade de Estudos caso-controle
VIII	Estudo caso-controle
IX	Relato de casos ou coorte ou caso-controle de menor qualidade
X	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em fisiologia ou estudos básicos

Fonte: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (adaptada).¹⁰

ECA-2 e da expressão da serina protease 2, que está presente em células de múltiplas origens teciduais, incluindo células ciliadas e secretoras nasais, células epiteliais alveolares do tipo II, enterócitos dos intestinos delgado e grosso, células tubulares proximais do rim, cardiomiócitos e células endoteliais vasculares, sugerindo manifestações clínicas no respectivo órgão, o que de fato verifica-se na prática clínica. Embora ainda debatido na comunidade científica, muitos argumentaram que a expressão relativamente mais baixa e o padrão de distribuição distinto desses fatores em crianças possa conferir proteção contra a doença grave nessa faixa etária.²

Esta revisão incluiu seis estudos e mais de 13 milhões de participantes, vislumbrando um painel atual da relação entre os principais tipos de vacina para COVID-19 disponíveis para crianças e adolescentes e a ocorrência de eventos adversos potencialmente associados à vacinação.

O estudo de Tian et al.¹² foi uma revisão sistemática de ECR que incluiu 12 estudos (n = 17.731). Houve alta heterogeneidade no grupo da vacina de RNA-mensageiro, quando a análise de subgrupo foi realizada de acordo com diferentes tipos de vacina. Entretanto, a heterogeneidade diminuiu sem um dos ECR realizado com crianças com idade entre seis meses e cinco anos. A análise por subgrupos para reações adversas específicas na vacina de RNA-mensageiro em crianças/adolescentes de 12 a 17 anos mostrou que o risco reações adversas após a vacinação foi significativamente maior, especialmente eritema/vermelhidão (RR 10,74, 95% IC 2,72–43,37, P = 0,0007; e edema (RR 10,61, 95% IC 4,13–27,28, P < 0,00001), após a primeira vacinação e eritema/vermelhidão (RR 10,16, 95% IC 2,05–50,29, P = 0,005); edema (RR 10,00, 95% IC 2,11–47,24, P = 0,004) e febre (RR 15,28, 95% IC 10,11–23,11, P < 0,00001), após a segunda vacinação. No entanto, não houve diferença relativa à cefaleia (RR 1,35, 95% IC 1,00–1,82, P = 0,05) e náusea/vômito (RR 1,78, 95% IC 0,82–3,86, P = 0,14), após a primeira vacinação. Para crianças menores de seis meses até 11 anos, houve risco de edema (RR 4,39, 95% IC 2,24–8,58, P < 0,0001), após a primeira vacinação e maior

risco de eritema/vermelhidão (RR 6,45, 95%IC 2,90–14,31, P < 0,00001) e edema (RR 7,71, 95%IC 4,33–13,72, P < 0,00001) após a vacinação de reforço.

Os dados sugerem um risco significativamente maior de respostas adversas específicas em crianças de 12 a 15 anos versus 5 a 11 anos após a vacinação de reforço com a vacina de RNA-mensageiro (RR 1,84, 95%IC 1,25–2,72, P = 0,002). No entanto, não houve diferença após para a primeira vacinação (RR 1,31, 95%IC 0,94–1,82, P = 0,11), indicando novamente que as crianças maiores têm maior risco de reações adversas após a vacinação do que as crianças mais novas.

O risco de reações adversas em participantes com idade entre 6 a 23 meses foi significativamente menor do que entre 2 a 5 anos após a vacinação inicial (RR 0,74, 95%IC 0,71–0,77, P < 0,00001) e a vacinação de reforço (RR 0,80, 95%IC 0,77–0,83, P < 0,00001). Globalmente, o risco de reações adversas após a vacinação com a vacina de RNA-mensageiro parece ser maior em crianças maiores, com idade entre 12 e 17 anos do que em crianças mais novas com idades entre 6 meses e 11 anos. Um resultado semelhante foi observado em crianças de 6 a 23 meses e de dois a cinco anos, indicando novamente que os mais jovens e as crianças podem ter um perfil de segurança maior na vacina de RNA-mensageiro.

Os autores concluíram que as quatro vacinas contra a COVID-19 são geralmente seguras e viáveis, sem efeitos colaterais graves, mas considerando que algumas vacinas foram menos estudadas, é necessária melhor investigação futura. A imunogenicidade e a eficácia das quatro vacinas em crianças com menos de 18 anos são aceitáveis e aprovadas, o que pode aumentar a confiança dos pais nas vacinações COVID-19 (nível de evidência I).

A revisão sistemática realizada por Sadeghi et al.¹¹ envolveu 24 ECR e 50.148 participantes e avaliou a efetividade e segurança das múltiplas vacinas para COVID-19, incluindo Pfizer, Moderna, Johnson e Johnson, CoronaVac, Sinopharm, vacina com vetor de adenovírus tipo 5, ZyCoV-D e BBV152 (COVAXIN). A resposta imunológica e a eficácia

Tabela 2. Estudos incluídos na revisão e síntese

Autor	Desenho/ano	Intervenção	Resultados e conclusões
Tian et al. ¹¹	Revisão sistemática com metanálise/2023 12 ECR n = 17.731	<p>Objetivo: Avaliar a segurança das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes.</p> <p>População: menores de 18 anos que fizeram uso de vacina para COVID-19.</p> <p>Intervenção: ECR – participantes que receberam vacinas para COVID-19, sendo quatro tipos de vacinas RNA-mensageiro, de subunidade, inativada e de vetor adenoviral.</p> <p>Metodologia: revisão sistemática de ECR seguindo as Diretrizes de Itens de Relatório para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA).</p>	<p>A maioria das reações adversas locais e sistêmicas foram predominantemente de gravidade leve a moderada e desapareceram rapidamente após diferentes tipos de vacinas. A vacina de subunidade apresentou a maior segurança. O risco significativo foi menor no grupo da vacina de subunidade após a dose inicial (RR 1,66, 95%IC 1,26–2,17, P = 0,0003) e vacinação de reforço (RR 1,40, 95%IC 1,02–1,92, P = 0,04). As crianças mais novas tiveram perfil de segurança melhor nos grupos de RNA-mensageiro e vacina inativada. A resposta do sistema imunológico humoral foi proporcional ao número de doses aplicadas aos grupos de vacina inativada e de adenovírus, e a força da imunogenicidade foi negativamente correlacionada com a idade na vacina inativada. As vacinas de RNA-mensageiro e de subunidade proporcionaram prevenção satisfatória contra a COVID-19, especialmente sete dias após a dose de reforço. No entanto, mais pesquisas e acompanhamento de longo prazo são necessários para avaliar a duração das respostas imunológicas, eficácia e segurança.</p>
Sadeghi et al. ¹²	Revisão sistemática/2022 24 ECR n = 50.148	<p>Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes.</p> <p>População: 50.148 crianças e adolescentes.</p> <p>Intervenção: Vacina para COVID-19, sendo múltiplas vacinas, incluindo Pfizer, Moderna, Johnson e Johnson CoronaVac, Sinopharm, vacina com vetor de adenovírus tipo 5, ZyCov-D e BBV152 (COVAXIN).</p>	<p>Nível de evidência: I</p> <p>A resposta imunológica e a eficácia das vacinas foi de 96% – 100% em crianças e adolescentes saudáveis e também foi aceitável naqueles com doenças subjacentes e imunossuprimidos. Houve segurança favorável das vacinas utilizadas em crianças e adolescentes; no entanto, foram relatadas reações adversas como miocardite e miopericardite, que foram transitórias e totalmente resolvidas. Consequentemente, a vacinação de crianças e adolescentes é benéfica, sendo o risco-benefício favorável à vacinação, especialmente aqueles com doenças de base e condições imunossuprimidas. Além disso, de acordo com a metanálise, a eficácia e a resposta das vacinas após a primeira e segunda doses foi de 91% e 92%, respectivamente. Entretanto, a resposta imunológica global para todas as vacinas foi de 95% e 91% para a vacina Pfizer.</p> <p>Conclusão: Há efetividade e segurança das vacinas para COVID-19 para crianças e adolescentes, sendo que os eventos adversos advindos das vacinas não justificam a não utilização.</p>
Le Corre et al. ¹³	Ensaio clínico/2023 n = 1.139	<p>Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança da vacina CoronaVac® em crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos em estudo multicêntrico no Chile.</p> <p>População: 1.139 crianças entre 3 e 17 anos de idade.</p> <p>Intervenção: Vacina CoronaVac® para COVID-19 (2 doses em intervalo de 4 semanas)</p>	<p>Nível de evidência: I</p> <p>Resultados: A primeira dose da vacina apresentou o maior número de eventos adversos: até 22,2% dos participantes relataram qualquer EA local e 17,1% sistêmico. Os EA foram mais frequentes em adolescentes após a primeira dose, foram transitórios e principalmente leves. Dor na inoculação local foi o EA mais frequente para todas as idades. A febre foi o EA sistêmico mais frequente para 3–5 anos e dor de cabeça em 6–17 anos.</p> <p>Conclusão: A CoronaVac® foi segura e bem tolerada em crianças e adolescentes, com diferentes padrões de segurança de acordo com a idade</p>

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autor	Desenho/ano	Intervenção	Resultados e conclusões
Cinza-Estévez et al. ¹⁴	Ensaio clínico/2023 n = 592	<p>Objetivos: Avaliar a segurança e imunogenicidade de duas doses da vacina proteica de domínio de ligação ao receptor recombinante (Abdala) na população pediátrica.</p> <p>Intervenção: ensaio clínico duplo-cego, multicêntrico, randomizado, fase 1/2 foi conduzido em nove policlinicas em Cuba. Crianças e adolescentes saudáveis de 3 a 11 anos ou 12 a 18 anos) foram alocados em dois grupos de níveis de dosagem da vacina, para receberem três doses intramusculares de 25 µg ou 50 µg da vacina, com 14 dias de intervalo. A segurança foi analisada como porcentagem de reações adversas graves durante a vacinação até 28 dias após a terceira dose (dia 56) em participantes que receberam pelo menos uma dose de vacina.</p>	<p>Resultados: 592 foram inscritos após verificação de que atendiam aos critérios de seleção: inicialmente 88 foram incluídos na Fase 1 do estudo e 504 que completaram a Fase 2. A vacina foi bem tolerada. A dor no local da injeção foi o evento local mais frequentemente relatado (143 [8.4%] do total de 1.707 doses aplicadas), ocorrendo em 66/851 (7.8%) no grupo de 25 µg e em 77/856 (9.0%) com 50 µg. O evento adverso sistêmico mais comum foi dor de cabeça: 23/851 (2.7%) no grupo de 25 µg e 19/856 (2.2%) em 50 µg. A maioria dos sintomas desapareceu em 24 a 48 horas. Vinte e oito dias após a terceira dose, a soroconversão avaliada pela IgG foi observada em 98% das crianças e adolescentes (231/234) para o grupo de 50 µg e 98 (224/228) para o grupo de 25 µg. foi de 59.4% para 25 µg e para 50 µg, 72.9% (P < 0.01). Ambas as dosagens induziram atividade neutralizante contra o SARS-CoV-2, especificamente (18.3; 95% IC 14.7–22.78) para Abdala 25 µg e (36.4; IC 95% 30.26–43.8) para 50 µg para a amostra selecionada analisada.</p> <p>Conclusão: Houve efetividade e efeitos adversos mínimos relacionados à vacinação.</p>
Kani al. ¹⁵	<p>Revisão sistemática/2023</p> <p>2 ECR</p> <p>15 estudos observacionais</p> <p>n = 10.935.541 vacinados e 2.635.251 não-vacinados</p>	<p>Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança da vacina de RNA-mensageiro para COVID-19 em crianças de 5 a 11 anos.</p> <p>População: 13.570.792 crianças entre 5 e 11 anos de idade.</p> <p>Intervenção: Vacina de RNA-mensageiro para COVID-19 (2 doses).</p>	<p>Nível de evidência: III</p> <p>A vacinação com duas doses contra a COVID-19 em comparação com nenhuma vacinação foi associada a riscos mais baixos de infecções por SARS-CoV-2 com ou sem sintomas (OR 0,47; 95% IC, 0,35-0,64); infecções sintomáticas (OR 0,53; 95% IC, 0,41-0,70); hospitalizações (OR 0,32; 95% IC, 0,15-0,68). Embora tenha sido associado a um risco maior de eventos adversos em comparação ao placebo (OR, 1,92; 95% IC, 1,26-2,91) A incidência de eventos adversos que impediram a rotina diária de atividades foi de 8,8% (95% IC, 5,4-14,2%) e ocorrência de miocardite foi estimada em 1,8/milhão (95% IC, 0,000-0,001%) após a segunda dose.</p> <p>Conclusão: As vacinas de RNA-mensageiro contra a COVID-19 são seguras e eficazes para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e doenças graves relacionadas à COVID-19 entre crianças com idade entre 5 e 11 anos.</p>
Walter et al. ¹⁶	Ensaio clínico/2021 n = 2.316	<p>Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança da vacina BNT162b2 para COVID-19 em crianças e adolescentes.</p> <p>População: 48 crianças de 5 a 11 anos de idade (FASE 1) e 2.268 crianças (FASE 2)</p> <p>Intervenção: 20 µg ou 30 µg da vacina BNT162b2 para COVID-19.</p> <p>Acompanhamento entre 2 e 3 meses.</p>	<p>Nível de evidência: I</p> <p>A vacina BNT162b2 apresentou perfil de segurança favorável. Não foram observados eventos adversos graves relacionados à vacina. Um mês depois da segunda dose, os títulos neutralizantes em crianças de 5 a 11 anos foi de 1,04 (95% IC, 0,93 a 1,18), uma proporção que atende ao critério de sucesso de imunogenicidade pré-especificado (limite inferior do IC bilateral de 95%, > 0,67; estimativa pontual da razão média geométrica, ≥ 0,8). Após a segunda dose a eficácia da vacina foi de 90,7%; 95% IC, 67,7 a 98,3).</p>

das vacinas foram de 96% – 100% em crianças e adolescentes saudáveis e foi aceitável naqueles com doenças subjacentes e imunossuprimidos. Houve segurança favorável das vacinas

utilizadas em crianças e adolescentes; no entanto, foram relatadas algumas reações adversas como miocardite e mioeicardite, que foram transitórias e totalmente resolvidas.

Consequentemente, a vacinação de crianças e adolescentes é benéfica e bem tolerada, sendo o risco-benefício favorável à vacinação, especialmente naqueles com doenças de base e condições de imunossupressão (nível de evidência I).

Em ensaio clínico realizado por Le Corre et al.¹³ foi avaliada a eficácia e a segurança da vacina CoronaVac[®] em crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos em estudo multicêntrico no Chile. Foram avaliados 1.139 crianças e adolescentes entre 3 e 17 anos. A primeira dose da vacina apresentou o maior número de eventos adversos, sendo que até 22,2% dos participantes relataram algum EA local e 17,1% EA sistêmico. Os EA foram mais frequentes em adolescentes após a primeira dose, foram transitórios e principalmente leves. Dor na inoculação local foi o EA mais frequente para todas as idades. A febre foi o EA sistêmico mais frequente para 3–5 anos e dor de cabeça em 6–17 anos. Os autores concluíram que a vacina é segura e bem tolerada em crianças e adolescentes, com diferentes padrões de segurança, de acordo com a idade (nível de evidência III).

Cinza-Estévez et al.¹⁴ avaliaram a efetividade e a segurança de duas doses da vacina proteica de domínio de ligação ao receptor recombinante (Abdala) na população pediátrica. Em ensaio clínico randomizado com 592 crianças e adolescentes, os autores 592 relataram que a vacina é bem tolerada, sendo a dor no local da injeção o evento local mais frequentemente relatado pelos pacientes (143 [8-4%] do total de 1.707 doses aplicadas). O evento adverso sistêmico mais comum foi a cefaleia, sendo de 2-7% no grupo de 25 µg e 19/856 (2-2%) com 50 µg da vacina. A maioria dos sintomas desapareceu entre 24 e 48 horas. Vinte e oito dias após a terceira dose, a soroconversão avaliada pela IgG foi observada em 98% das crianças e adolescentes (231/234) para o grupo de 50 µg e 98% (224/228) para o grupo de 25 µg. Os autores concluíram que a vacina, em ambas as dosagens, induziu atividade neutralizante contra o SARS-CoV-2, especificamente (nível de evidência III).

Kani al.¹⁵ realizaram revisão sistemática para avaliar a efetividade e segurança da vacina de RNA-mensageiro para COVID-19. Os autores incluíram 17 estudos (2 ECR e 15 estudos observacionais) com 13.570.792 crianças entre 5 e 11 anos de idade. A vacinação com duas doses contra a COVID-19 em comparação com nenhuma vacinação foi associada a riscos mais baixos de infecções por SARS-CoV-2 com ou sem sintomas (OR 0,47; 95%IC, 0,35-0,64); a menos infecções sintomáticas (OR 0,53; 95%IC, 0,41-0,70); a menos hospitalizações (OR

0,32; 95%IC, 0,15-0,68), embora tenha sido associada a um risco maior de eventos adversos em comparação ao placebo (OR, 1,92; 95%IC, 1,26-2,91) A incidência de eventos adversos que impediram a rotina diária de atividades foi de 8,8% (95%IC, 5,4-14,2%) e ocorrência de miocardite foi estimada em 1,8/milhão (95%IC, 0,000-0,001%) após a segunda dose. Em geral, os eventos podem ocorrer, mas são leves a moderados, sendo raramente graves. Os autores concluíram que as vacinas de RNA-mensageiro contra a COVID-19 são seguras e eficazes para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e doenças graves relacionadas à COVID-19 entre crianças com idade entre 5 e 11 anos (nível de evidência I).

Walter et al.¹⁶ realizaram ensaio clínico para avaliar a efetividade e segurança da vacina BNT162b2 para COVID-19 em crianças e adolescentes. Foram avaliadas 2.316 crianças e os autores relataram efetividade e bom nível de segurança da vacina, não sendo descritos eventos adversos graves. Não foram observados eventos adversos graves relacionados à vacina. Um mês depois da segunda dose, os títulos neutralizantes em crianças de 5 a 11 anos foi de 1,04 (95%IC, 0,93 a 1,18) e, após a segunda dose, a eficácia da vacina foi de 90,7%; 95%IC, 67,7 a 98,3.

No contexto, as informações atuais disponíveis sobre a relação entre a efetividade e a segurança das vacinas para COVID-19 em crianças e adolescentes mostram que as vacinas são efetivas e, embora possam ocorrer eventos adversos, em geral são de natureza leve a moderada e em âmbito local e não sistêmico. Há poucos relatos de eventos adversos graves, como em qualquer vacina para outros fundamentos (sarampo, caxumba, febre amarela etc.), em geral de natureza transitória. Assim, a vacinação para a COVID-19 em crianças e adolescentes pode ser recomendada, visto o risco-benefício verificado nos estudos prospectivos realizados até o momento.

CONCLUSÃO

Há um número bastante razoável de estudos com boa amostragem (mais de 13 milhões de participantes) sobre a vacinação para a COVID-19 em crianças e adolescentes. Esses estudos, em geral, mostram efetividade e segurança das vacinas, sendo a ocorrência de eventos adversos mais associada a efeitos locais leves a moderados e um risco muito baixo de eventos adversos sistêmicos graves. Diante da evidência de efetividade das vacinas e baixo risco de complicações associadas às vacinas, o risco-benefício justifica sua utilização em crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS

1. Li M, Wang H, Tian L, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):146. PMID: 35504917; <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00996-y>.
2. Sun YK, Wang C, Lin PQ, et al. Severe pediatric COVID-19: a review from the clinical and immunopathophysiological perspectives. *World J Pediatr.* 2024. PMID: 38321331. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00790-y>.

3. OMS. *Painel da OMS sobre o coronavírus (COVID-19)*. Organização Mundial da Saúde; (2022). Disponível em: <https://covid19.who.int/table>. Acessado em 20 de janeiro de 2024.
4. He X, Su J, Ma Y, Zhang W, Tang S. A comprehensive analysis of the efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines. *Front Immunol*. 2022;13:945930. PMID: 36090988; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945930>.
5. Yadav T, Kumar S, Mishra G, Saxena SK. Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(1):2191577. PMID: 36995773; <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2191577>.
6. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD015477. PMID: 36473651; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd015477>.
7. Biblioteca Virtual de Saúde. Crianças não podem tomar a vacina contra a Covid-19 junto com outras vacinas. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/>. Acessado em 21 de janeiro de 2024.
8. CNN Brasil. Covid-19: Especialistas discutem efeitos colaterais das vacinas em crianças Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/covid-19-especialistas-tiram-duvidas-sobre-efeitos-colaterais-de-vacinas-em-criancas/>. Acessado em 21 de janeiro de 2024.
9. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0*. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/> Acessado em 22 de fevereiro de 2024.
10. CEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>. Acessado em 22 de Fevereiro de 2024.
11. Tian Y, Chen L, Shi Y. Safety, Efficacy, and Immunogenicity of Varying Types of COVID-19 Vaccines in Children Younger Than 18 Years: An Update of Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;11(1):87. PMID: 36679932; <https://doi.org/10.3390/vaccines11010087>.
12. Sadeghi S, Kalantari Y, Shokri 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. *J Clin Virol*. 2022;153:105196. PMID: 35716417; <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105196>.
13. Le Corre N, Abarca K, Astudillo P, et al. Different Safety Pattern of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (CoronaVac®) According to Age Group in a Pediatric Population from 3 to 17 Years Old, in an Open-Label Study in Chile. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(10):1526. PMID: 37896930; <https://doi.org/10.3390/vaccines11101526>.
14. Cinza-Estévez Z, Resik-Aguirre S, Figueroa-Baile NL, et al. Immunogenicity and safety assessment of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine (Abdala) in paediatric ages 3-18 years old: a double-blinded, multicentre, randomised, phase 1/2 clinical trial (ISMAELILLO study). *EclinicalMedicine*. 2023;63:102160. PMID: 37649806; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102160>.
15. Watanabe A, Kani R, Iwagami M, et al. 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;177(4):384-394. PMID: 36689319; <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.6243>.
16. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2022;386(1):35-46. PMID: 34752019; <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116298>.