



Nota Técnica SBIm 08/04/2021

Vacinas influenza no Brasil em 2021

Melissa Palmieri

Solange Dourado

Introdução

A Influenza, conhecida como gripe, está entre as viroses mais frequentes em todo o mundo e, desde os primórdios da humanidade, é causa de surtos e pandemias. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), são notificados todos os anos cerca de 1 bilhão de casos da doença, dos quais 3 a 5 milhões são graves — incluindo 290.000 a 650.000 mortes. A estimativa é a de que entre 5% a 10% da população seja infectada.

A gripe é causada por mais de um tipo de vírus influenza, classificados como A e B, cada um possui subtipos. Os subtipos A que mais frequentemente infectam os humanos são os A (H1N1) e A (H3N2), e os subtipos B são classificados como linhagens Victoria e Yamagata.

A transmissão ocorre pelas secreções das vias respiratórias de uma pessoa contaminada ao falar, espirrar ou tossir, mas também pode acontecer por meio do contato das mãos com superfícies contaminadas por secreções



respiratórias de uma pessoa infectada. Nessas situações, o indivíduo leva o agente infeccioso das mãos diretamente para a boca, nariz e olhos.

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

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

Em determinados casos, principalmente nos grupos de maior risco, a doença pode evoluir com complicações respiratórias, como pneumonia viral ou bacteriana ou outras menos comuns, levar à descompensação da doença de base ou à morte.



Além dos impactos pessoal e social, um artigo publicado em 2007 avaliou o enorme impacto financeiro da gripe nos Estados Unidos em 2003. Embora os custos de hospitalização contribuam de forma importante, a perda de produtividade por falta de dias de trabalho e a perda de vidas constituem a maior parte do fardo econômico da gripe, sendo estimados naquele ano em 87,1 bilhões de dólares.

A todos os desafios impostos pela influenza, somou-se, a partir de 2020, a necessidade de controlar a COVID-19, responsável por uma pandemia que já matou milhões de pessoas e que vem exercendo uma grande pressão em âmbito global aos serviços de saúde. Neste cenário, as vacinas influenza podem não só prevenir a doença a que se destinam como diminuir o número de pessoas que procurarão as unidades de saúde com sintomas semelhantes aos da COVID-19.

É importante salientar que a possibilidade de mais uma ameaça global por um novo vírus influenza não pode ser descartada. Os sistemas de vigilância precisam estar sensíveis para detectar precocemente qualquer risco potencial e deflagrar medidas de controle rápidas e eficientes para que o impacto de um novo vírus não seja tão devastador quanto o do SARS-CoV-2.



Epidemiologia no Brasil

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

Sndrome Gripal

Com o início da pandemia de COVID-19, houve, a partir da semana epidemiológica 13 de 2020 (Figura 1), uma redução na circulação dos vírus influenza. Entre os circulantes nas primeiras semanas, houve predomínio da influenza A(H1N1) pdm09 e influenza B. As semanas seguintes, atipicamente, foram caracterizadas pela quase total ausência de registros.

O afastamento social imposto pela situação pandêmica reduziu a transmissibilidade também dos vírus responsáveis pela gripe.

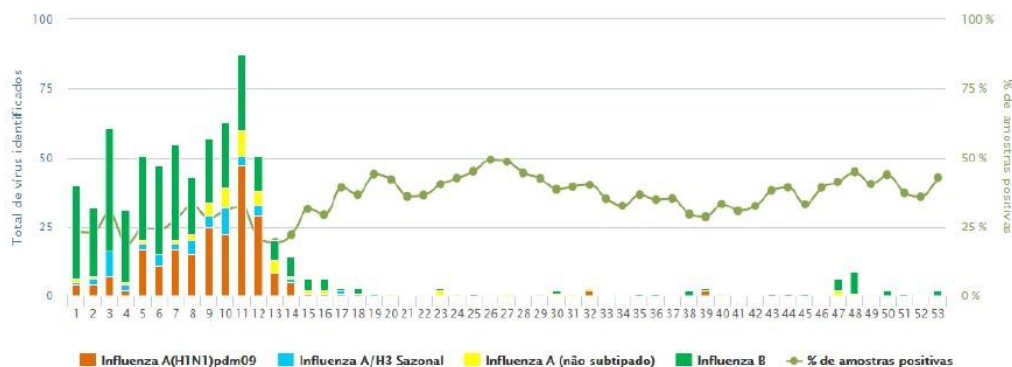
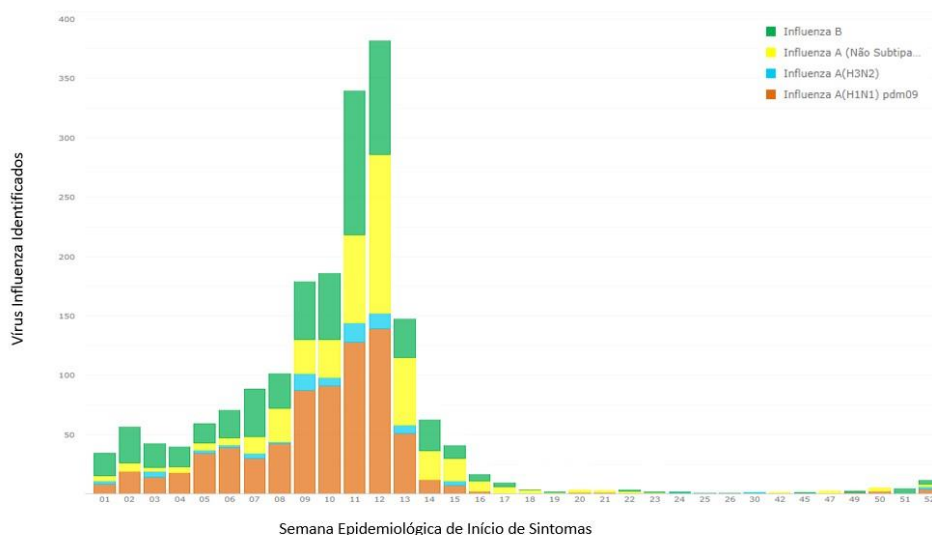


Figura 1. Distribuição dos vírus respiratórios identificados nas unidades sentinelas de Síndrome Gripal, por semana epidemiológica de início dos sintomas. Brasil, 2020 até a semana 52

Síndrome Respiratória Aguda Grave

De forma semelhante, os casos de SRAG por Influenza em 2020 tiveram concentração nas primeiras semanas epidemiológicas (SE) do ano. Com a pandemia COVID-19 instalada no país em março, praticamente não foram notificados casos de SRAG vinculados à Influenza, o que gerou uma alteração na sazonalidade em relação a anos anteriores (Figura 2).



Fonte: Sivep-gripe. Dados sujeitos a alterações.

Figura 2. Distribuição dos casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave por influenza, segundo subtipo, por semana epidemiológica do início dos sintomas. Brasil, 2020 até a semana 52.

Dos 1.164.322 casos de SRAG reportados em 2020, 640.800 foram confirmados laboratorialmente para algum vírus respiratório e 74.321 aguardam resultado. O SARS-CoV-2 respondeu por 98,1% do total, seguido pelo Vírus Sincicial Respiratório (0,3%), Influenza A (0,2%) e Influenza B (0,1%).

Com referência aos óbitos por SRAG em 2020, segundo Boletim InfoGripe, até a SE 12 de 2021, 305.910 mortes foram reportadas e em 205.975 foi possível realizar identificação laboratorial. Apesar de 7.983 ainda estarem

aguardando resultado laboratorial (até 27 de março de 2021), nas amostras já avaliadas, o Influenza A foi encontrado em 0,1%. Nenhuma das amostras teve resultado positivo para Influenza B.

Dúvidas sobre vacinação Influenza

Como são as vacinas influenza?

As vacinas influenza disponíveis no Brasil são todas inativadas (de vírus mortos), portanto sem capacidade de causar doença. Até 2014, estavam disponíveis no Brasil apenas as vacinas trivalentes, com uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B (linhagem Yamagata ou Victoria).

As novas vacinas quadrivalentes, licenciadas desde 2015, contemplam, além dessas três, uma segunda cepa B, contendo em sua composição as duas linhagens de Influenza B: Victoria e Yamagata. Como as trivalentes, as vacinas quadrivalentes são inativadas e não possuem adjuvantes.

Em 2021, as vacinas terão a seguinte formulação:

- **Um vírus similar ao vírus influenza A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09.**
- **Um vírus similar ao vírus influenza A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2).**

- Um vírus similar ao vírus influenza B/Washington/02/2019 (linhagem B/Victoria)
- As vacinas influenza quadrivalentes deverão conter também um vírus similar ao vírus influenza B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata).

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

Hemisfério Sul: cepas recomendadas para a vacina trivalente	
2020	2021
<ul style="list-style-type: none"> • A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 • A/South Australia/34/2019 (H3N2) • B/Washington/02/2019 (linhagem B/Victoria) 	<ul style="list-style-type: none"> • A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 • A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) • B/Washington/02/2019 (linhagem B/Victoria)
Hemisfério Sul: cepa B adicional da vacina quadrivalente	
<ul style="list-style-type: none"> • B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata) 	<ul style="list-style-type: none"> • B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata)

Destaques em negrito indicam cepas alteradas

Perguntas e respostas

1) Qual a importância de as vacinas quadrivalentes conterem as duas linhagens de vírus B?

Desde o ano 2000, temos observado em todo o mundo, inclusive no Brasil, a cocirculação das duas linhagens de vírus influenza B (Victoria e Yamagata) em uma mesma estação. Até então, em cerca de 50% das temporadas de circulação do vírus, a linhagem B contida na vacina trivalente não foi coincidente com a que predominou como causa de doença na população. Este não pareamento pode reduzir consideravelmente o perfil de efetividade da vacina em uma determinada estação.

2) Quais as diferenças entre as vacinas quadrivalentes licenciadas no Brasil?

Diferente de anos anteriores, os laboratórios que trouxeram as vacinas quadrivalentes no ano de 2021 registraram suas vacinas para todos acima de 6 meses de vida, no volume de aplicação unitário de 0,5mL por dose. Não há diferenças significativas entre as vacinas na resposta imune, eficácia ou na reatogenicidade.



3) Este ano teremos vacinas tri e quadrivalentes disponíveis?

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

4) Há algum grupo prioritário para receber a vacina quadrivalente?

As recomendações para as vacinas quadrivalentes são as mesmas que aquelas previstas para as vacinas trivalentes. No entanto, as vacinas quadrivalentes só estão disponíveis em serviços privados de imunização.

Portanto, é importante lembrar que os grupos de maior risco para as complicações e óbitos por influenza, favorecidos pela vacinação na rede pública, também podem se beneficiar com a vacina quadrivalente. Na impossibilidade disso, estes indivíduos não devem deixar de se vacinar utilizando a vacina que estiver disponível.



5) Qual vacina será utilizada na campanha do Ministério da Saúde?

Em 2021, a vacina que será utilizada na Campanha de Vacinação contra a Gripe do Ministério da Saúde será a trivalente, contendo uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B linhagem Victoria, produzida pelo Instituto Butantan.

6) A vacina quadrivalente se mostrou eficaz?

As vacinas influenza quadrivalentes foram licenciadas baseadas em estudos de imunogenicidade e de segurança. Não foram realizados estudos de eficácia. Espera-se, pela maior abrangência de cobertura de cepas circulantes dessas vacinas, uma maior efetividade na prevenção da doença.

7) A vacina quadrivalente é mais reatogênica que a trivalente?

Os estudos com as vacinas quadrivalentes licenciadas no Brasil não demonstraram maior incidência de eventos adversos no comparativo com a vacina trivalente. O perfil de segurança é o mesmo.

8) As vacinas influenza podem ser utilizadas na gestação?

Sim, gestantes constituem grupo prioritário para a vacinação pelo maior risco de desenvolverem complicações e pela transferência de anticorpos ao bebê.



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

9) Pacientes alérgicos ao ovo de galinha podem receber a vacina?

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

Observação: Diferente da SBIm, o PNI, em seu Informe Técnico da 23ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza, mantém a precaução em casos de anafilaxia após ingestão de ovo. A recomendação é a de que a vacina seja administrada em ambiente adequado para tratamento de reação alérgica grave e, preferencialmente, sob supervisão médica.



10) Quais os eventos adversos esperados?

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

Manifestações sistêmicas são mais raras, benignas e autolimitadas. Febre, mal-estar e dor muscular acometem em 1% a 2% dos vacinados, de 6 a 12 horas após a vacinação, e persistem por 1 a 2 dias. Os quadros são mais comuns na primovacinação. Reações anafiláticas são extremamente raras.

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

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

O esquema de duas doses é válido para crianças entre 6 meses e menores de 9 anos que recebem a vacina influenza. Nos anos seguintes, é necessária somente uma dose. Essa regra vale tanto para as vacinas quadrivalentes como para as trivalentes. No caso de crianças que receberam somente uma dose na primovacinação, a SBIm recomenda administrar duas doses na temporada posterior, com intervalo de 30 dias entre elas. Nessa mesma situação, o PNI indica apenas uma dose.

12) Crianças que vão receber pela primeira vez a vacina influenza podem receber uma dose da trivalente e a segunda da quadrivalente?

Não há estudos de intercambialidade com as diferentes vacinas influenza, tri e quadrivalente, porém não há plausibilidade biológica para supor que haveria algum problema com este esquema.

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

Embora não seja a recomendação, não há problemas em se aplicar uma dose extra de quadrivalente na mesma temporada.

13) Crianças que foram imunizadas na primeira dose com a vacina quadrivalente de um determinado produtor podem receber a segunda dose com uma vacina quadrivalente de outro produtor?

Sempre que possível, o esquema deve ser mantida a vacina do mesmo fabricante. Em caso de falta ou quando não se conhece a vacina aplicada na primeira dose, qualquer vacina influenza (tri ou quadrivalente) pode ser utilizada.

14) Quando for necessária a segunda dose, existe um intervalo mínimo entre as vacinas influenza?

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

15) As vacinas influenza quadrivalentes podem ser aplicadas simultaneamente com outras vacinas?

A exemplo das vacinas trivalentes, as vacinas quadrivalentes podem ser aplicadas simultaneamente com as demais vacinas do calendário da criança, adolescente, adulto ou idoso.

16) As vacinas influenza quadrivalente e trivalente podem ser utilizadas em imunodeprimidos?

Não há restrições para uso de vacinas influenza em indivíduos imunodeprimidos, uma vez que tanto a vacina trivalente quanto a tetravalente em uso no Brasil são inativadas. Para essa população, inclusive, a vacina tem seu uso reforçado.

17) As vacinas influenza devem ser aplicadas por via intramuscular?

As vacinas influenza tri e quadrivalentes devem ser administradas por via intramuscular. Em casos excepcionais, como o de pacientes com discrasias sanguíneas, podem ser administradas pela via subcutânea.



18) A SBIM recomenda qual das duas vacinas?

A SBIM recomenda o uso preferencial, sempre que possível, das vacinas quadrivalentes, pelo seu maior espectro de proteção. Na indisponibilidade do produto, a vacina trivalente deve ser utilizada de maneira rotineira, especialmente em grupos de maior risco para o desenvolvimento de formas graves da doença, mantendo a recomendação de vacinação universal.

Dúvidas sobre vacinação Influenza e COVID-19

1) Como a pandemia COVID-19 impactou na recomendação da vacina influenza para o hemisfério sul em 2021?

Devido à pandemia, a quantidade disponível de dados genéticos e antigênicos de vigilância de vírus recentemente circulantes tem sido significativamente menor para a recomendação da composição da vacina para o Hemisfério Sul em relação ao usual. No Hemisfério Norte, a atividade da gripe havia começado antes da pandemia, o que permitiu uma melhor coleta de vírus em 2020, principalmente entre fevereiro e março. Embora os números coletados globalmente sejam menores em todas as regiões da OMS, estes compilados foram caracterizados e as recomendações foram



baseadas nos vírus que provavelmente são uma representação adequada daqueles que podem continuar a circular. No entanto, não se sabe que impacto o baixo nível de atividade da gripe terá sobre as próximas temporadas de influenza e quais tipos e subtipos de vírus começarão a circular amplamente quando as interações sociais forem retomadas.

2) A vacina influenza previne a COVID-19?

Embora um estudo de coorte retrospectivo baseado em prontuários eletrônicos tenha verificado que a proporção de pacientes com teste positivo para COVID-19 era inferior entre os vacinados contra influenza, até o momento não há qualquer evidência científica de que vacinas para outras doenças possam prevenir a COVID-19. Este achado pode estar relacionado a muitos fatores, que deverão ser melhor investigados em outras análises.

Dessa forma, até que a vacina COVID-19 se torne amplamente disponível, a vacina influenza deve ser promovida como ferramenta para reduzir a carga de doenças respiratória durante a pandemia.



3) As vacinas influenza e COVID-19 podem ser realizadas no mesmo dia?

Não. A campanha de vacinação contra a influenza coincidirá com a realização da vacinação contra a COVID-19. Pessoas que façam parte dos grupos prioritários de ambas as campanhas devem ter a vacinação contra a COVID-19 priorizadas. Nestas situações, deve-se agendar a vacina influenza respeitando o intervalo mínimo de 14 dias entre as vacinas.

Todas as medidas de prevenção à transmissão da COVID-19 deverão ser adotadas nas campanhas.

4) Quanto tempo após ter tido COVID-19 poderá ser aplicada a vacina influenza?

Não há evidências, até o momento, de qualquer preocupação de segurança na vacinação de indivíduos com história anterior de infecção ou com anticorpo detectável pelo SARS-CoV-2. É improvável que a vacinação de indivíduos infectados (em período de incubação) ou assintomáticos tenha um efeito prejudicial sobre a doença.

Entretanto, recomenda-se o adiamento da vacinação contra a influenza nas pessoas com quadro sugestivo de infecção pela COVID-19 em atividade, para



se evitar confusão com outros diagnósticos diferenciais. Como a piora clínica pode ocorrer em até duas semanas após a infecção, a vacinação deve ser idealmente adiada até a recuperação clínica total e pelo menos quatro semanas após o início dos sintomas. No caso de pessoas assintomáticas, o período é de quatro semanas a partir da primeira amostra de PCR positiva.

Referências e Sites úteis

- Família SBIm: <http://familia.sbim.org.br>
- WHO influenza: <http://www.who.int/influenza/en/>
- WHO vigilância e monitoramento:
http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/
- CDC: <http://www.cdc.gov/flu/index.htm>
- MS/SVS. Informe Técnico 23ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza. Disponível em:
<https://sbim.org.br/images/files/notastecnicas/informe-tecnico-campanha-vacinacao-influenza-2021.pdf>
- Conlon et al. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. American Journal of Infection Control 00 (2021) 1–7
- Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Boletim do Infogripe. Semana 12 de 2021. Disponível em <http://info.gripe.fiocruz.br/>