

A EFICÁCIA DA VACINA CONTRA A COVID-19 COMO FATOR PROTETIVO AO DESENVOLVIMENTO DA SIM-P: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE EFFECTIVENESS OF THE COVID-19 VACCINE AS A PROTECTIVE FACTOR AGAINST THE DEVELOPMENT OF MIS-P: A LITERATURE REVIEW

LA EFICACIA DE LA VACUNA CONTRA LA COVID-19 COMO FACTOR PROTECTOR FRENTE AL DESARROLLO DEL SIM-PedS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Guilherme Jarentchuk¹

Isadora Pedrão²

Thais Nascimento Helou³

RESUMO: Este artigo buscou verificar o que há de evidências acerca da eficácia da vacina contra a COVID-19 como fator protetivo ao desenvolvimento da SIM-P. A pesquisa foi realizada na plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), incluindo as bases de dados como MEDLINE, BIGG- guias GRADE, PAHO-IRIS, BINACS, medRxiv e LILACS, no período de novembro/2019 a fevereiro/2024. Foram localizadas 86 publicações, sendo selecionados 36 estudos, com base nos critérios de inclusão. Os resultados foram organizados em diferentes categorias, incluindo estudos epidemiológicos, revisões sistemáticas e relatos de casos. Em seguida, discutiu-se a patogênese da SIM-P, abordando as hipóteses acerca da fisiopatologia por trás da doença, além da estrutura molecular das vacinas e o panorama epidemiológico nacional. O trabalho avaliou que houve redução dramática das taxas de infecção sintomática pelo SARS-CoV-2 após o início da campanha de vacinação, assim como dos índices de incidência da SIM-P, sendo que a eficácia protetiva em relação ao desenvolvimento dessa síndrome chegou a 78%-91%. Constatou-se, ademais, que a SIM-P pode ser deflagrada pela própria vacina, contudo o risco desse evento é de 2,9 para 1.000.000 de crianças, enquanto o risco após a infecção é de 113 para 1.000.000 de crianças.

2443

Palavras-chave: SIM-P. COVID-19. Vacinação.

ABSTRACT: This study aimed to examine the available evidence regarding the effectiveness of the COVID-19 vaccine as a protective factor against the development of MIS-C. The research was conducted through the Virtual Health Library (VHL) platform, including databases such as MEDLINE, BIGG-GRADE guidelines, PAHO-IRIS, BINACS, medRxiv, and LILACS, covering the period from November 2019 to February 2024. A total of 86 publications were identified, of which 36 studies were selected based on inclusion criteria. The results were organized into different categories, including epidemiological studies, systematic reviews, and case reports. Subsequently, the pathogenesis of MIS-C was discussed, addressing hypotheses regarding the disease's underlying pathophysiology, as well as the molecular structure of vaccines and the national epidemiological panorama. The study found a dramatic reduction in rates of symptomatic SARS-CoV-2 infection following the start of the vaccination campaign, as well as a decrease in MIS-C incidence rates, with protective effectiveness against the development of this syndrome ranging from 78% to 91%. It was further observed that MIS-C can be triggered by the vaccine itself; however, the risk of this event is 2.9 per 1,000,000 children, compared with 113 per 1,000,000 children after infection.

Keywords: MIS-C. COVID-19. Vaccination.

¹ Acadêmico de medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS/Campus Chapecó.

² Acadêmica de medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS/Campus Chapecó.

³ Orientadora. Professora do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS/Campus Chapecó, com mestrado em Medicina pela Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein.

RESUMEN: Este estudio tuvo como objetivo examinar las evidencias disponibles sobre la eficacia de la vacuna contra la COVID-19 como factor protector frente al desarrollo del SIM-P. La investigación se llevó a cabo en la plataforma de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), incluyendo bases de datos como MEDLINE, BIGG-guías GRADE, PAHO-IRIS, BINACS, medRxiv y LILACS, en el período comprendido entre noviembre de 2019 y febrero de 2024. Se identificaron 86 publicaciones, de las cuales se seleccionaron 36 estudios según los criterios de inclusión. Los resultados se organizaron en diferentes categorías, que incluyeron estudios epidemiológicos, revisiones sistemáticas y reportes de casos. Posteriormente, se discutió la patogénesis del SIM-P, abordando las hipótesis sobre la fisiopatología subyacente de la enfermedad, así como la estructura molecular de las vacunas y el panorama epidemiológico nacional. El estudio concluyó que hubo una reducción significativa en las tasas de infección sintomática por SARS-CoV-2 tras el inicio de la campaña de vacunación, así como en los índices de incidencia del SIM-P, con una eficacia protectora frente al desarrollo de este síndrome que osciló entre el 78% y el 91%. Asimismo, se constató que el SIM-P puede ser desencadenado por la propia vacuna; sin embargo, el riesgo de este evento es de 2,9 por cada 1.000.000 de niños, en comparación con 113 por cada 1.000.000 de niños tras la infección.

Palabras clave: SIM-PeS. COVID-19. Vacunación.

INTRODUÇÃO

Ao final do ano de 2019, um novo vírus começou a se espalhar em Wuhan, na China, disseminando-se rapidamente por todo o planeta. Esse patógeno causou uma pandemia que se estendeu de março de 2020 até maio de 2023, e foi designado Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ou Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 em tradução livre, responsável por causar a doença por coronavírus 2019, a Coronavírus disease 2019 (COVID-19). Nesse contexto, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P), foi relatada pela primeira vez em abril de 2020, no Reino Unido, como complicaçāo tardia da infecção aguda por SARS-CoV-2, na população pediátrica, ocorrendo de 2 a 6 semanas após o quadro infeccioso (Varghese et al., 2022; Rayner et al., 2024).

2444

A SIM-P se apresenta de forma similar à doença de Kawasaki (DK), sendo, portanto, um diagnóstico diferencial a ser considerado (Son & Friedman, 2023). Manifesta-se com um quadro clínico exuberante que inclui febre (99,4% dos casos), com duração de ao menos 5 dias, dor abdominal (58,4%), vômito (57,5%) e diarreia (50,4%). Além disso, verificou-se o acometimento cardíaco em 79,3% dos pacientes, dentre os quais se destacam taquicardia (76,7%), choque hemodinâmico ou hipotensão (59,9%), miocardite (41,4%) e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (40,4%), assim como alterações em exames laboratoriais, sobretudo em marcadores inflamatórios (Hoste et al., 2021).

No decorrer desses eventos, laboratórios ao redor do mundo começaram uma corrida para desenvolver vacinas eficazes contra a COVID-19 (Filho et al., 2022). Atualmente, no Brasil, existem 6 vacinas aprovadas para uso na população geral:

Tabela 1 – Vacinas disponíveis no Brasil

Vacina	Tecnologia	Faixa etária
Pfizer	mRNA	> 6 meses de idade
Pfizer Bivalente	mRNA	> 6 meses de idade
Adium Bivalente	mRNA	> 6 anos de idade
Janssen-Vaccine	vetores de adenovírus sorotipo 26	> 18 anos de idade
Astrazeneca	vetor adenovírus recombinante	> 18 anos de idade
Zalika	proteína S (spike) recombinante + adjuvante	> 18 anos de idade

Fonte: BRASIL, 2021a; BRASIL, 2021b; BRASIL, 2021c; BRASIL, 2022; BRASIL, 2023; BRASIL, 2024a.

Observa-se que somente 2 vacinas são aprovadas para a população pediátrica, produzidas pela Pfizer e pela Adium, para as faixas etárias superiores a 6 meses ou 6 anos de idade, respectivamente. Em que pese a comprovada eficácia e segurança das vacinas, validadas por estudos e atestadas pelos órgãos de vigilância sanitária, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ainda se observa relutância ou recusa à vacinação de parcela significativa da população, o que tem sido preocupação emergente em todo o mundo, razão pela qual a Organização Mundial da Saúde incluiu a hesitação à vacinação como uma das dez ameaças à saúde global em 2019 (Edwards & Orenstein, 2023).

Outrossim, as vacinas para a COVID-19 parecem ter efeito protetivo em relação à SIM-P, no entanto, há relatos de casos em que a síndrome foi desencadeada pela própria vacina, como um efeito colateral. Desta maneira, o presente trabalho tem como objetivo principal sintetizar o que há disponível de evidência na literatura a respeito da eficácia da vacinação contra a COVID-19 na prevenção da SIM-P, relacionando os dados obtidos, bem como analisando se existem relatos de desfechos diversos para pacientes com SIM-P em vigência de cobertura vacinal completa e incompleta para COVID-19 e, por fim, comparar os dados obtidos com informações epidemiológicas do Ministério da Saúde do Brasil.

MÉTODOS

A estratégia de busca utilizada na presente revisão foi aplicada no portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), empregando de forma controlada os descritores “Multisystem inflammatory syndrome in children” e “COVID-19 Vaccines”, mediante a interação dos 2 termos pelo operador booleano “AND”. Foram selecionadas todas as bases de dados vinculadas à plataforma, dentro da faixa cronológica de novembro de 2019 a fevereiro de 2024, cujos trabalhos

estivessem disponíveis na íntegra, independentemente do idioma. Foram utilizados como critérios de exclusão: a) publicações duplicadas; b) pesquisas que não relacionem diretamente a SIM-P à vacina com a COVID-19; c) trabalhos indisponíveis gratuitamente no Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); d) publicações da literatura cinzenta.

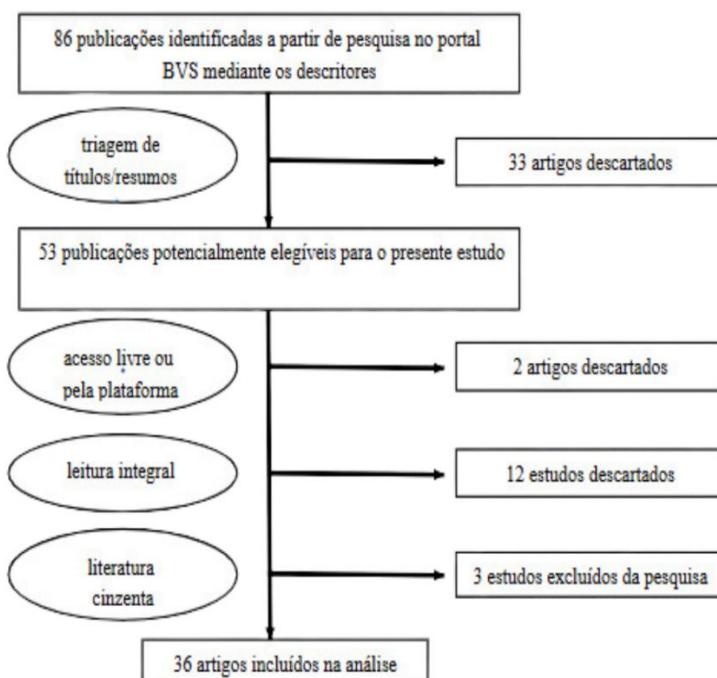
RESULTADOS

Foram localizadas 86 publicações, disponíveis nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Biochemical Genetic and Genomic knowledge (BIGG- guias GRADE), Pan American Health Organization Institutional Repository for Information Sharing (PAHO-IRIS), Bibliographic Information Analysis in Cancer Surveillance (BINACS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e The Preprint Server For The Health Sciences (medRxiv).

Após a triagem do título e do resumo, restaram 53 publicações potencialmente elegíveis para o presente estudo. Mediante a leitura integral, foram descartados 15 estudos por não estarem de acordo com os parâmetros estabelecidos na presente pesquisa. Apenas 2 artigos selecionados como potencialmente relevantes não puderam ser obtidos gratuitamente pelas plataformas de acesso livre ou pelo Portal de Periódicos da CAPES. Assim, restaram 36 publicações que se enquadram nos critérios acima estabelecidos (Figura 1).

2446

Figura 1- Fluxograma da seleção dos estudos segundo os parâmetros estabelecidos.



ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Foram localizadas 7 publicações que tiveram por escopo a análise epidemiológica entre a vacinação e o desenvolvimento da SIM-P. Buonsenso et al. (2022) realizaram um estudo transversal internacional, incluindo países como Chile, Colômbia, Costa Rica, Itália, México, Países Baixos, Panamá e Espanha, de julho de 2020 a novembro de 2021, a fim de verificar a incidência da SIM-P em série temporal, considerando o atraso relativo entre o desenvolvimento da síndrome a partir da infecção pelo SARS-CoV-2, em média de 2 a 6 semanas, por meio de análise binomial, constatou que com o avançar da pandemia houve uma tendência global de redução da proporção entre casos de SIM-P ocorridos em determinado mês e os casos de infecção por COVID-19 registrados no mês anterior. A pesquisa pondera que essa diminuição pode ser resultado direto do avanço da vacinação, mas também pode ser decorrente do efeito de redução da circulação viral ou de fatores relacionados ao próprio vírus e sua transmissão comunitária.

Por outro lado, Ouldali et al. (2022) analisaram informações do sistema francês de farmacovigilância, de 15 de julho de 2021 a 1º de janeiro de 2022, a fim de verificar relação causal entre a aplicação da vacina do tipo mRNA contra a COVID-19 e o desenvolvimento da síndrome. Para tanto, observou-se que foram aplicadas 8.113.058 doses em 4.079.234 adolescentes de 12 a 17 anos de idade, dos quais somente 12 desenvolveram esta complicação. Contudo, é importante destacar que 4 desses casos possuíam evidência de infecção anterior pelo SARS-CoV-2. Considerando os casos sem evidência de infecção prévia, verificou-se a taxa de notificação para 1,0 para cada 1.000.000 de pacientes vacinados.

2447

De maneira similar, Yousaf et al. (2022), por meio do Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), sistema norte americano de notificação de efeitos adversos de vacinas, identificou 21 casos Síndrome Inflamatória Multissistêmica após a vacinação contra o SARS-CoV-2 (SIM-V), em indivíduos de 12 a 20 anos de idade, ocorridos entre 14 de dezembro de 2020 a 31 de agosto de 2021, constatando uma idade média de 16 anos e predominância do sexo masculino (1,6:1). No entanto, ao analisar os casos, verificou-se que 15 possuíam evidências laboratoriais de infecção passada ou recente por SARS-CoV-2 e somente 6 não possuíam, resultando, dessa forma, em uma taxa de notificação de 0,3 casos de SIM-V por milhão de indivíduos vacinados com testes negativos para infecção por SARS-CoV-2.

No mesmo sentido, Cortese et al. (2023), a partir de análise de dados do VAERS, registrados entre novembro de 2021 a março de 2022, identificaram 4 casos de SIM-V em pacientes sem evidência de infecção pelo vírus, dentro de um universo de 7.269.846 crianças da mesma faixa etária, vacinadas com ao menos uma dose, alcançando a taxa de 0,6 casos de SIM-P por 1.000.000

em pacientes vacinados. Corroborando esses achados, Woo et al. (2020), também analisando dados dos sistemas norte-americanos de notificação VAERS e vaccine safety monitoring system (V-Safe), de fevereiro de 2021 a fevereiro de 2022, verificaram a ocorrência de somente 1 caso de SIM-V, para um total de 17.018.042 doses aplicadas em toda a população.

Deve-se destacar, também, que, segundo Ouldali et al. (2022), analisando dados do sistema francês de vigilância, e Liguori et al. (2023), verificando dados do VAERS, de 2020 a 2022, constataram que as manifestações clínicas dos pacientes que desenvolveram SIM-V são mais brandas do que as apresentadas pelos que desenvolveram SIM-P após quadro de COVID-19, especialmente no que se refere à necessidade de tratamento intensivo, em que a taxa de transferência para UTI pediátrica foi de 33% em SIM-V, enquanto na SIM-P pós COVID-19 essa taxa foi de 72%.

Por conseguinte, Yousaf et al. (2023b) reafirmam que, apesar da proteção conferida pela vacinação, a SIM-P após infecção por SARS-CoV-2 ainda pode ocorrer em pessoas vacinadas, salientando, por oportuno, que a necessidade de internação em UTI foi reduzida para esses pacientes, com uma taxa de 45%, em comparação com a taxa de 58% de pacientes não vacinados.

Há, ainda, dentre as pesquisas selecionadas, um estudo que propõe verificar a ocorrência de efeitos adversos em pacientes pediátricos com doença renal crônica, na Coreia do Sul. Nessa pesquisa, foram acompanhados 1.446 adolescentes vacinados, não tendo sido identificadas reações adversas graves como síndrome de Guillain-Barré, doença de Kawasaki, SIM-P, anafilaxia ou choque anafilático (Choe et al., 2024).

2448

Por fim, em uma pesquisa abrangente, Creech et al. (2022) realizaram estudo de duas fases, envolvendo mais de 4.000 crianças, dos Estados Unidos da América e do Canadá, com idade de 6 a 11 anos, selecionadas para receber duas doses da vacina de mRNA-1273 ou placebo, sendo acompanhadas por uma mediana de 82 dias, período no qual não foi notificado nenhum evento adverso grave, SIM-P, miocardite ou pericardite decorrente da vacinação.

Dentre as publicações selecionadas, quatro estudos tratavam da vacinação de crianças e adolescente que já haviam desenvolvido SIM-P após quadro de COVID-19, com o objetivo de identificar a ocorrência de efeitos adversos à vacina específicos dessa população, sobretudo quanto ao risco de miocardite, hipotetizado por alguns autores. Epalza et al. (2022) acompanharam 32 pacientes com SIM-P prévia, por cerca de 70 dias após serem vacinados contra o coronavírus, período no qual não foram relatados casos de miocardite ou SIM-P, além de constatar a ocorrência de efeitos adversos com características e frequência similares aos da população geral com essa faixa etária.

Corroborando esses achados, outros dois estudos reuniram informações a respeito de 185 pacientes (Elias et al., 2023) e 51 pacientes (Yousaf et al., 2023a) que receberam pelo menos uma dose da vacina contra COVID-19, nesses estudos foram relatadas reações adversas brandas e autolimitadas como dor no local da injeção, febre ou fadiga, não tendo sido reportadas reações adversas graves, como miocardite ou, ainda, recorrência de SIM-P. Ao todo, estas pesquisas reuniram informações a respeito de 272 pacientes com SIM-P prévia que receberam vacina contra COVID-19, sem que fosse identificada reatogenicidade significativa, sugerindo a segurança da vacinação para esta população.

REVISÕES DE LITERATURA

Foram localizadas quatro revisões sistemáticas que atenderam aos critérios de seleção do presente estudo. Zhang et al. (2023) avaliaram determinados aspectos sobre a COVID-19 e o impacto da vacinação no desenvolvimento da SIM-P. Foram analisados oito estudos que incluíram 6.447 casos da síndrome, em pacientes com idade mediana de 9,1 anos, (21,5% entre zero e quatro anos, 46,2% entre 5 e 11 anos e 32,3% entre 12 e 20 anos). Observou-se predominância masculina, numa proporção de 1,65:1. Verificou-se que, durante o período do estudo, 1.446 dos pacientes eram elegíveis para vacinação, porém apenas 60 (4,2%) foram totalmente vacinados e 54 (3,7%) parcialmente vacinados, enquanto 1.332 (92,1%) pacientes não haviam sido vacinados. A elevada prevalência de não vacinados levou à elaboração da hipótese de que a vacinação poderia ter efeito protetivo em relação ao desenvolvimento da SIM-P. A informação encontrada por Piechotta et al. (2023) corrobora este achado. Neste último, um estudo caso-controle, foram incluídas 374 crianças hospitalizadas com COVID-19, observando-se diminuição do risco de desenvolvimento da síndrome em pacientes completamente vacinados, chegando à eficácia de 78% de proteção.

Na mesma esteira, Watanabe et al. (2023) realizaram uma revisão sistemática a respeito da segurança da vacina de mRNA em crianças de 5 a 11 anos de idade. Foram incluídos 17 estudos envolvendo ao todo 10.935.541 crianças vacinadas e 2.635.251 crianças não vacinadas na faixa etária referida. Como resultado dessa extensa pesquisa, concluíram que a vacinação contra a COVID-19 foi associada a menor risco de infecção por SARS-CoV-2, COVID-19 sintomática, hospitalização e SIM-P. Os autores ressaltaram, porém, que apesar do planejamento para análise ampla das vacinas, a maioria das pesquisas reunidas tinham por objeto somente a vacina da Pfizer.

Outro aspecto estudado por Zhang et al. (2023) foi relativo ao impacto dos tipos de vacina na SIM-P, foram identificadas apenas duas publicações sobre o tema, as quais incluíram vacinas

de mRNA (Pfizer e Moderna) e vacinas inativadas (Sinovac). Esses estudos abrangearam 41 casos, sendo 29 casos vacinados após SIM-P e 12 casos vacinados antes da SIM-P, 34 (82,9%) receberam Pfizer, 2 (4,9%) receberam Moderna e 4 (9,8%) receberam a vacina Sinovac (vacina inativada). Apenas 1 (2,4%) recebeu esquema vacinal heterólogo com a vacina Sinovac e uma dose de reforço da Pfizer. No entanto, não foram trazidos dados específicos referentes aos pacientes que desenvolveram SIM-P após a vacinação, especialmente quanto à sorologia e ao tempo decorrido entre a administração das doses e a manifestação da síndrome, impossibilitando uma análise mais aprofundada a respeito do fator deflagrador da síndrome.

No que se refere à vacinação e sua respectiva relação aos casos de SIM-P com diferentes variantes do SARS-COV-2, foram analisados nove estudos, abrangendo um total de 838 casos da síndrome. Dentre estes, 23 (2,8%) pacientes foram infectados pelo tipo selvagem, dos quais nenhum havia sido vacinado; 80 (9,5%) pela variante Alpha, dos quais 21 (26,3%) foram vacinados e 59 (73,7%) não foram vacinados; 521 (62,2%) pela variante Delta, dos quais 26 (5,0%) foram vacinados e 495 (95,0%) não foram vacinados; e 214 (25,5%) pela variante Ômicron, dos quais 27 (12,6%) foram vacinados e 187 (87,4%) não foram vacinados. Tal comportamento pode significar que, à medida que o vírus sofre mutações ao longo do tempo, a sua patogenicidade em relação à SIM-P diminui entre os indivíduos vacinados (Zhang et al., 2023). Isso foi observado, também por Piechotta et al. (2023), relatando que a mudança da epidemiologia de Delta para Ômicron apresentou menores chances para desenvolvimento de um quadro moderado ou grave, em crianças de 6 a 11 anos, bem como que, apesar de apresentar maior transmissibilidade, durante o predomínio da variante Ômicron, houve raras notificações de SIM-P.

2450

No mesmo sentido, Saied et al. (2023) relatam que estudos realizados na França e nos Estados Unidos, em período que predominava a variante Delta, evidenciaram uma incidência reduzida de SIM-P em pacientes vacinados com vacina de mRNA contra COVID-19, em crianças de 12 a 18 anos. Isso caracterizou uma taxa de risco para o desenvolvimento de SIM-P de 0,09 após uma dose de vacina em comparação com adolescentes não vacinados na França. Da mesma forma, em estudo epidemiológico nos Estados Unidos da América (EUA), verificou-se que duas doses da vacina Pfizer-BioNTech conduziam a um efeito protetor com uma eficácia de 91% contra a SIM-P. Ademais, um estudo dinamarquês, também sobre a vacina Pfizer-BioN-Tech, revelou uma taxa de proteção de 94% durante a onda Delta naquele país.

Assevera-se, ainda, que o efeito protetor da vacinação supera o efeito da vacinação como fator desencadeante da SIM-P, tendo em vista que o risco de desenvolver essa síndrome como

efeito adverso da vacinação é muito inferior, cerca de 2,9 por 1.000.000 de crianças, em comparação ao risco de SIM-P após a infecção, cerca de 113 por 1.000.000 de crianças (Saied et al., 2023).

Destaca, ademais, que as evidências reunidas sinalizam que o regime heterólogo de vacinação e reforço provocou respostas imunológicas mais robustas do que o regime homólogo, o que pode estar correlacionado com porcentagens aumentadas de células B de memória ativadas e comutadas, o que facilita a capacidade de reconhecimento do domínio de ligação ao receptor do SARS-CoV-2 (Zhang et al., 2023).

Mastrolia et al. (2023) realizaram uma revisão narrativa, na qual incluíram, inclusive, publicações selecionadas na presente pesquisa, como a análise binomial promovida por Buonsenso et al., a respeito da redução na proporção de casos de SIM-P em relação aos casos de COVID-19 do mês precedente. Ademais, Mastrolia et al. (2023) relatam que um estudo australiano obteve resultados similares contabilizando a ocorrência de 13 casos de SIM-P para cada 10.000 infecções notificadas por SARS-CoV-2 em crianças de zero a 19 anos durante o período anterior à circulação massiva da cepa Delta. Já no período predominância epidemiológica da cepa Delta esta taxa reduziu para cinco por 10.000 e, durante a predominância da cepa Ômicron, caiu para 0,8 por 10.000. Concomitantemente, a manifestação clínica ficou mais branda ao longo do tempo durante as diferentes ondas, com menor taxa de hospitalização e chances de choque em decorrência da síndrome. Além disso, foi observada mudança na faixa etária acometida, considerando que nos períodos de vigência das ondas Delta e Ômicron os pacientes acometidos eram mais jovens, guardando maior semelhança com as manifestações da doença de Kawasaki.

2451

Importante ponderação feita pelos autores trata da possível deflagração do quadro de SIM-P a partir da vacinação, o que seria designado como SIM-V, tendo em vista que muitos casos de COVID-19 em crianças apresentam-se assintomáticos, o não conhecimento da infecção adquirida poderia levar a uma atribuição errônea como efeito adverso da vacina. Visando mitigar tal equívoco, Matrolia et al. (2023) relatam que foram propostos exames sorológicos capazes de diferenciar a síndrome pós infecção ou pós vacina, em que a presença de anticorpos “anti-spike” ou “anti-s” correspondem à resposta imunológica desencadeada pela vacinação, enquanto a presença de anticorpos “anti-nucleocapsídeo” ou “anti-n” representam a resposta imunológica à infecção pelo SARS-CoV-2 (Buonsenso et al., 2022). Assim, a positividade de um exame sorológico associada à negatividade de outro poderia distinguir um caso de outro, contudo, a positividade de ambos os testes não seria conclusiva.

OUTRAS PUBLICAÇÕES

Levy et al. (2022) realizaram uma análise de casos de SIM-P em adolescentes na França, internados em unidade hospitalar de 1º de setembro de 2021 a 31 de outubro de 2021. Nessa pesquisa, identificaram um total de 107 pacientes hospitalizados por SIM-P, dos quais 33 adolescentes eram elegíveis para vacinação. Os pacientes tinham idade entre 12 e 15 anos, 27 (81%) eram do sexo masculino e 29 (88%) necessitaram de atendimento em terapia intensiva. Nenhum desses adolescentes havia sido totalmente vacinado e apenas sete haviam recebido a primeira dose, em média 25 dias antes do desenvolvimento da SIM-P. Os autores sugerem que, nestes casos, a infecção pelo SARS-CoV-2 ocorreu quando a resposta imunológica ainda estava incompleta.

A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) emitiu posicionamento em que aborda a patogênese, imunologia e manejo imunológico da SIM-P. Neste documento, a EAACI assevera que relatos de casos de SIM-P induzida pela vacina contra a COVID-19 seriam apenas anedóticos, bem como que a vacina produzida pela Pfizer-BioNtech teria 91% de eficácia na prevenção da síndrome em adolescentes de 12 a 18 anos de idade. Nesse sentido, a EAACI emitiu a Declaração Clínica n.º 1, afirmando, em tradução livre, que “a vacinação contra a COVID-19 é uma profilaxia segura e eficaz contra SIM-P. Crianças que desenvolveram SIM-P poderão ser vacinadas contra COVID-19 pelo menos três meses após o diagnóstico de SIM-P” (Feleszko et al., 2023).

2452

RELATOS DE CASOS

Esta pesquisa encontrou 16 publicações que tratam de 27 estudos de casos de pacientes que desenvolveram a síndrome aqui abordada, após a vacinação contra a COCID-19 cujos dados foram distribuídos na Tabela 2. Verificou-se que a prevalência da Síndrome foi levemente maior no sexo masculino, com relação de aproximadamente 1,18:1. A faixa etária média dos envolvidos foi de 14,07 anos, sendo importante destacar que houve um padrão mais tardio de acometimento, em que 96,2 % dos casos possuíam idade superior a 11 anos. Quanto ao tipo de vacina, 24 pacientes receberam a vacina da Pfizer, sendo que dois destes tiveram um padrão heterólogo de vacinação, com uma dose da Moderna (indisponível no Brasil).

A relação causal entre a vacinação e a síndrome, pode ser estabelecida em pelo menos seis casos, diante da evidência laboratorial negativa para infecção, verificada por meio de testes de NAAT ou PCR, que revelaram a ausência de infecção atual; e anti-N, que descartou a resposta imunológica a partir de uma infecção prévia, conforme descrito na seção 4.2.



Cabe, contudo, destacar que os relatos de casos se tratam de estudos que justamente buscam explorar uma temática *sui gêneris*, por esta razão observa-se uma elevada prevalência de casos de SIM-V em meio aos estudos dessa natureza. Assim sendo, os dados obtidos aqui devem ser, necessariamente, confrontados com os estudos epidemiológicos que revelam a real prevalência desse efeito adverso, por meio dos quais verificou-se que essa complicação atingiu uma taxa de notificação de, no máximo, 2,9 pessoas para cada 1.000.000 de vacinados.

Por fim, Curtti et al. (2023) descrevem quatro casos de pacientes com quadros progressos de SIM-P e que receberam a vacina contra a COVID-19, sendo que nenhum deles apresentou recidiva da síndrome após a vacinação.

Fonte	N.º de casos	Idade	Sexo	Histórico Covid	de Doses	Tipo de vacina	Evidência laboratorial	Anticorpo de Anti-N infecção	Anticorpo Anti-S	PCR/ NAAT
Haq et al., 2023	5	M	Sim	1	Pfizer	Sim	Positivo	Ignorado	Positivo	
Collignon et al., 2022	12/2	12	M	Sim	1	Pfizer	Não	Negativo	Positivo	Negativo
	2/2	15	M	Ignorado	1	Pfizer	Não	Negativo	Positivo	Negativo
Lee et al., 2022	15	F	Não	2	Pfizer	Não	Ignorado	Ignorado	Ignorado	Negativo
Lee et al., 2022	12 (3) 14 (1) 16 (1) 17 (1) 18 (1)	M (6) F (3)	Não (7)	1(2); 2(5)	Pfizer (6); Pfizer + Moderna (1)	Não (7)	Ignorado	Positivo (4)	Positivo (4)	Negativo (7)
Saeed et al., 2023	11	F	Não	2	Ignorado	Não	Ignorado	Positivo	Positivo	Negativo
Liu et al., 2022	18	F	Não	2	Pfizer	Sim	Positivo	Ignorado	Ignorado	Negativo
Sakaida et al., 2023	15	M	Ignorado	2	Pfizer	Não	Negativo	Positivo	Positivo	Ignorado
Varghese et al., 2022	18	M	Não	2	Pfizer	Não	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
Abdelgalil et al., 2022	12	M	Não	2	Moderna + Pfizer	Não	Não realizado	Positivo	Positivo	Negativo
Wangu et al., 2022	-	F	Ignorado	2	Pfizer	Não	Não realizado	Não Realizado	Não Realizado	Negativo
Salzman et al., 2021	18	M	Sim	2	Ignorado	Não	Não realizado	2454	Não Realizado	Não realizado

(continua na próxima página)

(continuação da página anterior)

Fonte	N.º de casos	Idade	Sexo	Histórico Covid	de Doses	Tipo de vacina	Evidência laboratorial	Anticorpo de Anti-N infecção	Anticorpo Anti-S	PCR/ NAAT
-------	--------------	-------	------	-----------------	----------	----------------	------------------------	------------------------------	------------------	-----------

Salzman et al., 2021	2/2	20	F	Não	1	Ignorado	Sim	Positivo	Não Realizado	Positivo
GOEL el al, 2022	1	16	M	Ignorado	2	Pfizer	Sim	Positivo	Positivo	Negativo
Cole et al., 2022	1/2	14	M	Sim	2	Pfizer	Sim	Positivo	Ignorado	Positivo
Cole et al., 2022	2/2	14	F	Ignorado	2	Pfizer	Sim	Positivo	Ignorado	Positivo
DeJong et al., 2022	1	14	F	Ignorado	2	Pfizer	Sim	Positivo	Ignorado	Negativo
Karatzios et al., 2022	1/2	12	M	Ignorado	1	Pfizer	Não	Negativo	Positivo	Negativo
Karatzios et al., 2022	2/2	14	M	Ignorado	1	Pfizer	Não	Negativo	Positivo	Negativo
Jain et al., 2022	1/2	15	F	Ignorado	1	Pfizer	Sim	Positivo	Ignorado	Negativo
Jain et al., 2022	2/2	17	F	Ignorado	1	Pfizer	Não	Não realizado	Positivo	Negativo
	27	~14,07	F (11); M (13)	Sim (4) Não (13) Ignorado (10)	1(27) 2 (16)	Pfizer (22) Heterólogo(2) Ignorado (3)	Sim (8) Não (19)	Positivo (8) Negativo Ignorado (3) Não realizado (4)	Positivo (14) (6)Não realizado (3) Ignorado (7)	Positivo (4) Negativo (21) Ignorado (1) Não realizado (1)

(conclusão da tabela)

Legenda

Histórico de Covid: Refere-se a relato de quadro de COVID-19 prévio.

Anticorpo Anti-N: Refere-se à resposta imunológica a partir da infecção pelo SARS-CoV-2.

Anticorpo Anti-S: Refere-se à resposta imunológica às vacinas contra a COVID-19 que contém a proteína Spike.

PCR/NAAT: Refere-se à presença de partícula viral em amostra coletada do paciente.

Ignorado: Refere-se à ausência da informação na publicação.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos na pesquisa levaram a possíveis debates e entendimentos a respeito da temática, tais discussões foram distribuídas nos seguintes itens: Patogênese da SIM-P, Estrutura molecular viral e a produção de vacinas contra a COVID-19, critérios diagnósticos e diagnósticos diferenciais, Tratamento da SIM-P, Panorama epidemiológico da SIM-P no Brasil e a hesitação vacinal.

PATOGÊNESE DA SIM-P

Algumas hipóteses foram elaboradas para explicar a patogênese da SIM-P. Primeiramente, há a possibilidade que a exposição a um superantígeno da proteína spike SARS-CoV-2 (SAg) levaria a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias (Tempestade de Citocinas) e maior gravidade da doença. Tal superantígeno seria semelhante a um fragmento da enterotoxina B estafilocócica antigênica, que promove a ativação de células T e proliferação celular (Noval Rivas et al., 2021).

Uma possibilidade de exposição a esse superantígeno seria a perda da barreira mucosa intestinal dependente de zonulina (Yonker et al., 2021). A presença prolongada do SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal levaria à perda de junções estreitas devido a liberação de zonulina e, desse modo, a proteína spike e outros抗ígenos SARS-CoV-2 romperiam a barreira mucosa e acessariam a corrente sanguínea, e a exposição à propriedade superantígenica da proteína spike (especialmente o componente S1) levaria ao quadro de inflamação exacerbada observada na SIM-P (Yonker et al., 2021). Um fator que corrobora tal tese é o fato de a imunoglobulina IgA ter permanecido elevada em pacientes com SIM-P, visto que essa imunoglobulina é a que mais reflete a imunidade de mucosa e sua persistência em níveis altos simboliza a exposição antigênica viral contínua (Yonker et al., 2021). Dessarte, conclui-se que a persistência viral em reservatórios como o intestino pode favorecer quadros de SIM-P.

Por sua vez, Brodin (2022) propõe que variantes que levam a maior ativação de células T promovem melhor eliminação do vírus e menor persistência viral em reservatórios como o intestino. Tal hipótese pode explicar por que a variante Ômicron, mesmo relacionada com maior transmissibilidade do coronavírus, provocou apenas casos raros de SIM-P (Piechotta et al., 2023). Por outro lado, Cohen et al. (2023) propõem que, a variante Ômicron apresentaria uma mutação como a N679K e que essa seria a causa da diminuição de sua superantigenicidade e do risco de deflagrar a SIM-P (Cohen et al., 2023).

Além da possibilidade de um quadro de inflamação aguda exacerbada, acredita-se que uma resposta inflamatória crônica poderia levar a um quadro de exaustão das células T e comprometer a efetividade do sistema imunológico contra a infecção pelo coronavírus (Feleszko et al., 2023). A exaustão decorreria de um processo de estimulação antigênica persistente levando à regulação positiva de receptores inibidores da célula T, como a proteína de morte celular programada 1 (PD-1) (Abbas, Lichtman, e Pillai, 2023).

Ademais, somado ao fato da expansão das células T mediante a presença de superantígenos, tempestade de citocinas e possibilidade de exaustão das células T, as células B também podem estar relacionadas à patogênese da SIM-P através da produção de autoanticorpos. Foram identificados vários autoanticorpos contra tecidos endoteliais, cardíacos e gastrointestinais que podem ser a origem da sintomatologia presente nessa síndrome (Porritt et al., 2021).

Assim, a exposição contínua e crônica a um superantígeno viral SARS-CoV-2 pode estar relacionada ao desenvolvimento de auto-anticorpos e à superveniência de síndromes pós agudas, como a SIM-P (Buonsenso et al., 2022).

ESTRUTURA MOLECULAR VIRAL E A PRODUÇÃO DE VACINAS CONTRA A COVID-19

2457

O SARS-CoV é um vírus de RNA único e envelopado, com proteínas estruturais, como proteínas spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N); (Du et al., 2009).

A proteína spike (S) pertence a um grupo de glicoproteínas de fusão viral de classe I e é o principal componente antigênico responsável por induzir respostas imunes do hospedeiro: a sua parte S₁ reconhece e liga-se à enzima ECA 2 (Enzima conversora de angiotensina 2) do receptor da célula do hospedeiro, e as mudanças conformacionais em S₂ facilitam a fusão entre o envelope viral e a membrana da célula hospedeira (Du et al., 2009).

As proteínas spike de SARS-CoV-2 e SARS-CoV têm um alto grau de homologia, no entanto, há a sugestão que o SARS-CoV-2 reconhece o ECA 2 humano de forma mais eficiente do que o SARS-CoV, aumentando a capacidade transmissão de pessoa para pessoa (Zhang et al., 2020). O pulmão seria o órgão mais vulnerável à ação do coronavírus, por ter 83% das células que expressam o receptor ao antígeno spike (ECA 2) nas células epiteliais alveolares tipo II (Zhang et al., 2020). Somado a isso, a expressão do receptor ECA 2 também é encontrada em muitos tecidos extrapulmonares, incluindo coração, rim, endotélio e intestino (Zhang et al., 2020). Tais constatações validam a patogênese ampla da SIM-P.

Haja vista o anterior, que a proteína spike SARS-CoV é o principal componente antigênico responsável por induzir respostas imunes do hospedeiro, ressalta-se que tal proteína também é um antígeno crítico nas vacinas contra o coronavírus: sendo a base para as vacinas produzidas pela Pfizer/BioNTek, Moderna, Janssen da Johnson & Johnson (J&J), AstraZeneca/Oxford, CanSino, Sputnik V e Novavax (Dangi et al., 2021). Para exemplificar seus modos de ação, a vacina da Pfizer contém RNA mensageiro modificado por nucleosídeo que codifica a glicoproteína spike SARS-CoV-2; enquanto a vacina mRNA-1273 (Spikevax/Moderna Biotech) é constituída por mRNA encapsulado em nanopartículas lipídicas que codifica a proteína spike (S) (Mastrolia et al., 2023). De outro modo, a vacina recombinante Janssen Ad26.COV2.S codifica a proteína Spike mediante adenovírus tipo 26 não replicante (World Health Organization, 2024). Já outra maneira de ação vacinal, é a vacina inativada CoronaVac (Sinovac) desenvolvida pela Sinovac Life Sciences (World Health Organization, 2024).

Assim, diante do mecanismo de ação de algumas vacinas desenvolvidas, a medição de anticorpos diferenciadores (anti-S e anti-NC) pode ser usada para determinar se a SIM-P decorre de efeito da vacina (apenas anti-S presente) ou da própria infecção por SARS-CoV-2 (anti-S e anti-NC presentes) (Karatzios et al., 2022).

2458

O teste de anticorpos antinucleocapsídeos é altamente sensível e específico para detectar evidências de infecção anterior por COVID-19 e não é alterado pelo estado de vacinação (Wangu; Swartz; Doherty, 2022). Contudo, como o mecanismo das vacinas inativadas difere daquele das vacinas de mRNA, não há evidências de que anti-spike e sorologia baseada em antinucleocapsídeo pode ser usada para diagnosticar SIM-P pós-vacina inativada. (Saeed et al., 2023). Além disso, indivíduos com doença leve ou assintomática podem ter menor chance de formar anticorpos anti-nucleocapsídeo mediante a infecção; e, se formados, podem diminuir com o tempo (Yousaf et al., 2022b).

A vacinação detém como princípio fundamental a administração da forma morta ou atenuada de um agente infeccioso, ou um componente desse, de maneira a deflagrar uma resposta imune que confere proteção contra a infecção pelo microrganismo patogênico vivo (Abbas, Lichtman, e Pillai, 2023). Contudo, como a SIM-P está associada a uma resposta imunitária desregulada ao SARS-CoV-2, a possibilidade de uma vacina contra a COVID-19 desencadear uma resposta inflamatória anormal levantou preocupações (Elias et al., 2023).

Na investigação de vigilância promovida por Yousaf et al. (2022), estabeleceu-se que a taxa de notificação de SIM-P após vacinação encontrada no estudo foi de 1,0 caso por milhão de indivíduos vacinados com idade entre 12 e 20 anos, após a vacina da Pfizer. Já no artigo de Woo et al. (2023), levando em consideração os eventos adversos de interesse especial do autor, a taxa de notificação de SIM-P foi de 0,06 por milhão de doses aplicadas da vacina de vetor adenoviral Ad26.COV2.S (Janssen). Tais estatísticas ajudam a elucidar o possível desenvolvimento de SIM-P como evento adverso da aplicação de vacina contra o SARS-CoV-2.

Em contrapartida, muitos artigos trouxeram a relação de proteção propiciada pela vacina. De acordo com Piechotta et al. (2023), a eficácia das vacinas após duas doses foi de 78% contra a SIM-P: nessa análise foram incluídas as vacinas de mRNA da Pfizer e Moderna. Em Zambrano et al. (2022), estimou-se que a efetividade de 2 doses da vacina Pfizer-BioNTech contra SIM-P foi de 91% (95% CI = 78%–97%). Já no estudo de Zhang et al. (2023), entre os 1.446 casos de SIM-P em indivíduos elegíveis para vacinação, 92,1% (1332 pessoas) não tinham sido vacinados, trazendo a suposição de que a vacinação poderia ajudar na proteção ao desenvolvimento da síndrome. As vacinas teriam um mecanismo de proteção contra SIM-P com um possível efeito imunoprotetor direto, evitando a condição hiperinflamatória; ou até mesmo pelo fato de não induzir clone de células T dirigido por superantígeno (algo que a infecção pelo patógeno selvagem gera) (Hamad Saied et al., 2023).

Desse modo, assim como afirmado por Yousaf et al. (2022b), considerando a existência de um comparador: a taxa de notificação de SIM-P em indivíduos que receberam vacina contra a COVID-19 é menor do que a incidência em indivíduos não vacinados (mesmo que com infecção prévia por SARS-CoV-2). Somado a isso, a incidência e a morbidade por SIM-P diminuíram à medida que a pandemia avançava temporalmente; este mecanismo além de relacionado com a vacinação, pode ter relação com avanços no tratamento, alterações nas variantes do vírus e aumento da imunidade do grupo (Mastrolia et al., 2023).

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DA SIM-P NO BRASIL E A HESITAÇÃO VACINAL

No Brasil, mediante análise dos boletins epidemiológicos de janeiro de 2020 até a décima terceira semana epidemiológica (SE) de 2024 (30 de março de 2024) foram notificados 2.142 casos de SIM-P com uma taxa de letalidade 6,8% (145 indivíduos) no período total citado (Brasil, 2024b). Nesse ínterim, sucedeu-se um caso de SIM-P a cada 2.078 casos de COVID-19 em

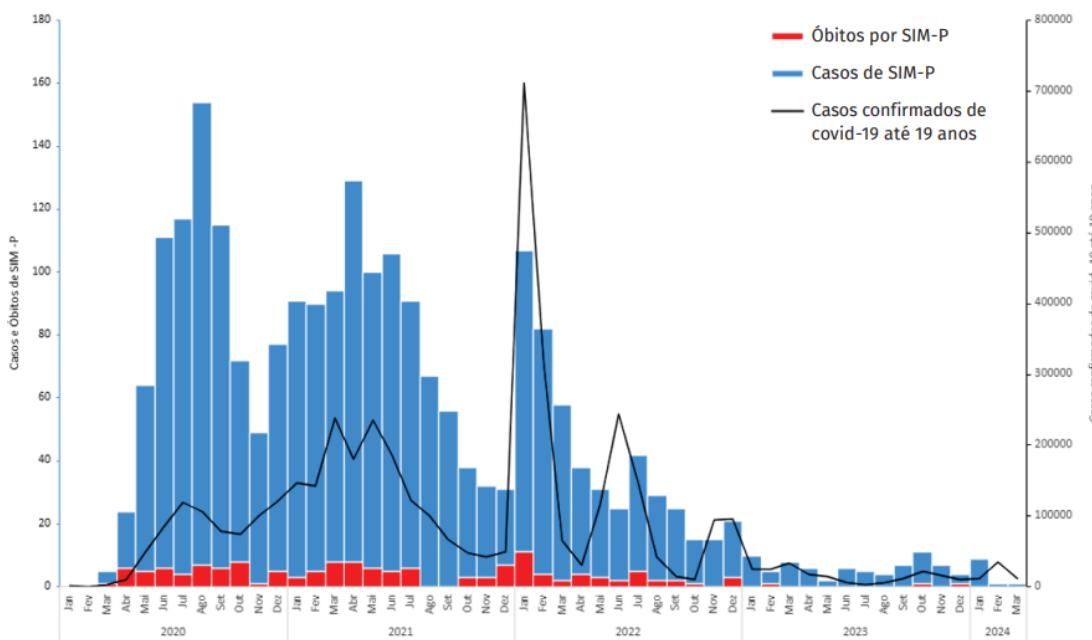
crianças e adolescentes (delimitado até 19 anos de idade), na plataforma de notificação e-SUS Notifica (Brasil, 2024b).

Em relação a terapêutica, de acordo com o Boletim Epidemiológico N.º 161, no Brasil, a terapêutica dos casos de SIM-P demandou em 63,8% dos casos o uso de imunoglobulina; em 60,3% o uso de corticosteroide; em 58,7% houve necessidade de internamento em UTI; em 36,8% uso de anticoagulante; em 24,2% uso de drogas vasoativas; em 19,7% houve necessidade de ventilação invasiva e em 7,7% uso de antiviral (Brasil, 2024b). Desse modo, o uso de imunoglobulinas e corticosteroides compuseram a base do tratamento empregado, sendo os mais utilizados nos tratamentos de SIM-P no país.

A respeito da análise da doença SIM-P por gênero, nos resultados compilados no artigo presente, como já citado, dos 16 estudos de caso analisados, houve predomínio do sexo masculino na prevalência da Síndrome de 1,18:1, em comparação com o sexo feminino; ou seja, cerca de 54,16% dos casos relatados eram em indivíduos do sexo masculino. Em analogia, a partir dos dados obtidos na Plataforma Research Electronic Data Capture do Ministério da Saúde (REDCap/MS) extraídos em 01/04/2024, no Brasil, dos casos de SIM-P aproximadamente 57,9% (1.240 indivíduos) eram do sexo masculino, com esse predomínio em todos os períodos anuais observados (2020- março 2024); (Brasil, 2024b). Contudo, é necessário relatar que, enquanto o compilado de relatos de caso exposto na seção 3.1 trata de SIM-P somente em pacientes previamente vacinados, os dados do Boletim Epidemiológico N.º 161, do Ministério da Saúde não possui essa restrição (amparando-se na definição de SIM-P da Nota Técnica Nº 1020/ 2021- CGPNI/ DEIDT/ SVS/ MS). Reforçando essa ideia, na análise descritiva de Liguori et al. (2023), também foi relatada predominância masculina nos casos SIM-P pós-vacina, com cerca de 57% dos casos. No estudo de Yousaf et al. (2022b), também se evidenciou tal fato: 62% eram do sexo masculino SIM-P após vacinação.

Não obstante, outro dado a se ressaltar é o fato que ao analisar a série temporal, percebe-se uma significativa diminuição da ocorrência de SIM-P a partir do segundo semestre de 2022, fundamentada na predominância epidemiológica da variante Ômicron e suas sublinhagens, que, como já citado, possui casos raros de evolução para SIM-P, e ampliação da vacinação contra a COVID-19 para a população pediátrica (Brasil, 2024b). Enquanto em 2020, 2021 e 2022 obteve-se: 743 casos, 868 casos e 448 casos confirmados de SIM-P, respectivamente; em 2023 já pode-se observar uma queda brusca de casos com 72 casos no ano (Brasil, 2024b), evidenciando o fator protetivo da vacina contra a COVID-19, conforme ilustrado a seguir:

Figura 2 – Perfil epidemiológico em série temporal da SIM-P



Fonte: Extraído de Brasil (2024b).

A respeito a vacinação no Brasil, no período temporal de 18 de janeiro de 2021 até 30 de Março de 2024 (13 SE) foram aplicadas 518.518.208 doses de vacinas monovalentes contra a COVID-19; e de 26 de fevereiro de 2023 até a SE 13 de 2024 foram aplicadas 35.044.754 doses de vacina bivalente (Brasil, 2024b). Na cobertura vacinal de vacinas monovalentes no Brasil, somente receberam duas doses cerca de 15,33% da faixa etária de seis meses a dois anos, 24,15% da faixa etária de três a quatro anos e 56,53% dos indivíduos de cinco a onze anos. Já na faixa etária de doze a dezessete anos cerca de 82,83% receberam duas doses (Brasil, 2024b). Tal divergência na cobertura vacinal entre as faixas etárias pode justificar menor taxa de SIM-P em adolescentes no Brasil, com o predomínio de casos na faixa etária de um a quatro anos (38,0% dos casos), seguida da idade cinco à nove anos (30,57%), dez à quatorze anos (17,5%), < um ano (11,34%) e somente 2,6% dos casos de quinze à dezenove anos. Outra hipótese seria o fato de que a eficácia da vacina contra a infecção do coronavírus poder ser diferente entre as diferentes faixas etárias. Na revisão sistemática de Piechotta et al., discorre-se sobre possíveis estimativas de eficácia inferior da vacina contra Ômicron em crianças de cinco a onze anos em comparação com às de crianças e adolescentes de doze a dezessete anos.

Ademais, em outra observação, ressalta-se que baixas coberturas vacinais relacionam-se com a hesitação vacinal, questão que foi citada pela Organização Mundial de Saúde como uma das dez ameaças à saúde global em 2019 (Edwards & Orenstein, 2023). Na pesquisa de Yousaf

et al. (2022a), algumas justificativas dadas pelos genitores para não vacinar seus filhos incluem preocupações quanto a suposta falta de informações suficientes a respeito de efeitos colaterais em crianças com doenças subjacentes e a crença em possível miocardite causada pela vacina.

Nesse contexto, os médicos foram considerados a fonte de informação mais confiável no ponto de vista dos pais/responsáveis de crianças que já tiveram SIM-P para cerca de 85% dos responsáveis entre crianças com SIM-P que realizaram a vacinação e 75% entre os pais de crianças não vacinadas (Yousaf et al., 2022a). Desse modo, destaca-se a responsabilidade do médico na conscientização do paciente a respeito da importância da vacinação na prevenção da infecção por doenças e possíveis gravidades.

CONCLUSÃO

A partir das informações extraídas das publicações reunidas nessa pesquisa, foi possível sintetizar o que há disponível na literatura internacional a respeito da relação entre SIM-P e a vacinação. Em primeiro lugar, verificou-se que a vacina contra a COVID-19 possui eficácia protetiva de 78 a 91% em relação ao desenvolvimento da SIM-P. No entanto, constatou-se que a síndrome poderia ser desencadeada pela própria vacina, sendo designada como SIM-V. Importante ressaltar que o risco desenvolver a síndrome após a vacinação alcançou uma taxa de 2,9 para 1.000.000 de crianças, enquanto o risco de SIM-P após a infecção foi de 113 para 1.000.000 de crianças, o que fortalece a recomendação para vacinação, considerando-se que é muito mais provável desenvolver essa complicações a partir de uma infecção do que a partir da vacinação.

Além disso, verificou-se que a vacinação contra a COVID-19 foi capaz de reduzir a severidade do quadro clínico apresentado pelos pacientes, quando do desenvolvimento da síndrome por crianças e adolescentes vacinados, o que pode ser objetivamente verificado a partir da menor taxa de internação em UTI em pacientes vacinados. Foi constatada, ainda, a segurança da vacinação de pacientes com SIM-P prévia, em que os efeitos colaterais apresentaram características e frequência similares aos da população geral, na mesma faixa etária. Da mesma forma, para pacientes com doença renal crônica, uma pesquisa com 1.446 adolescentes verificou que não houve efeitos adversos graves nesses pacientes.

Essas informações vão ao encontro do que é observado nos boletins epidemiológicos publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil, que demonstram uma queda vertiginosa dos casos de SIM-P após o início da vacinação contra a COVID-19, acentuadamente a partir do segundo semestre de 2022. Esses dados demonstram que as evidências trazidas nessa pesquisa

também podem ser constatadas em âmbito nacional, mesmo tratando-se de um país em desenvolvimento.

Nada obstante, os dados epidemiológicos do Brasil demonstram que há menor adesão à vacinação principalmente na faixa etária de seis meses a quatro anos de idade, cuja cobertura não alcança 25% da população, e também em crianças de cinco a onze anos de idade, em que a cobertura vacinal chegou a 56,53% da população, revelando que a hesitação vacinal permanece um desafio a ser enfrentado.

Ademais, comparando-se esses dados com a prevalência da SIM-P no país, identifica-se que a faixa etária menos vacinada é justamente a que apresenta maiores taxas de incidência da SIM-P, representando 38,0% dos casos. Essa constatação corrobora a decisão da Organização Mundial da Saúde de incluir a hesitação à vacinação como uma das 10 ameaças à saúde global em 2019.

Diante disso, sobressai o papel do médico no compromisso de conscientizar a comunidade a respeito das recomendações a serem seguidas em relação à vacinação contra a COVID-19, uma vez que são a fonte de informação em que os pais e responsáveis de crianças e adolescentes mais confiam. As vacinas devem, portanto, ser recomendadas, tendo em vista constituírem um recurso imprescindível na prevenção de casos moderados e graves da doença, 2463 com o benefício de seu fator protetivo superando eventuais riscos.

Sugere-se a realização de novas pesquisas a fim de consolidar as informações a respeito das hipóteses patogênicas de desenvolvimento da SIM-P e por consequência, o fortalecimento de diretrizes terapêuticas dessa doença. Ademais, verifica-se a necessidade de políticas públicas no sentido de conscientizar a população a respeito da importância da vacinação, conceito esse que foi se dissolvendo no mundo todo, mas especialmente no Brasil, em que os movimentos antivacina ganharam força e visibilidade a partir a pandemia da COVID-19. Este objetivo pode ser atingido por meio de medidas que visem promover a educação em saúde, de modo a trazer à população o conhecimento científico a respeito da segurança das vacinas, não somente como uma imposição legal de vacinação de seus filhos e pupilos, mas sim por meio da democratização do conhecimento e empoderamento da população.

Por derradeiro, considera-se relevante ressaltar algumas limitações encontradas: (a) embora este trabalho tivesse como objetivo uma análise ampla a respeito das vacinas contra a COVID-19, a maioria das publicações tratavam de vacinas de mRNA, em especial a vacina produzida pela Pfizer. Apesar disso, verifica-se a somente duas vacinas no Brasil são autorizadas

para a população pediátrica, as vacinas da Pfizer e da Adium, sendo esta última autorizada somente a partir de março de 2024; (b) muitas publicações incluídas não consideraram a realização de testes sorológicos como anti-S, anti-N ou PCR, na tentativa de identificar o que deflagrou o quadro de SIM-P, se a contaminação pelo vírus SARS-CoV-2 ou a administração da vacina; (c) pela sobreposição de sintomas com possíveis diagnósticos diferenciais, pode ter ocorrido uma subnotificação da SIM-P nas pesquisas revisadas e sistemas de notificação acessados.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. Capítulo 16: Imunidade aos Microrganismos.
2. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Pergunte ao Especialista: adolescência. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/03/PERGUNTE-AO-ESPECIALISTA-adolescencia2017-1.pdf. Acesso em: 3 fev. 2024.
3. ABDELGALIL, A. A.; SAEEDI, F. A. Multisystem Inflammatory Syndrome in a 12-Year-old Boy After mRNA-SARS-CoV-2 Vaccination. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 41, n. 3, p. e93-e94, 2022.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico nº 161 COE Coronavírus – Março 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024b
5. BRASIL. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Comirnaty - Bivalente (Pfizer). Ministério da Saúde, 2022.
6. BRASIL. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Comirnaty (Pfizer/Wyeth). Ministério da Saúde, 2021.
7. BRASIL. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Janssen Vaccine (Janssen-Cilag). Ministério da Saúde, 2021.
8. BRASIL. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca). Ministério da Saúde, 2021.
9. BRASIL. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Spikevax bivalente. Ministério da Saúde, 2023.
10. BRASIL. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Vacina Covid-19 (recombinante) (Zalika). Ministério da Saúde, 2024a.
11. BRODIN, P. SARS-CoV-2 infections in children: understanding diverse outcomes. *Immunity*, 2022;55:201–209.

12. BUONSENO, D. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Western Countries? Decreasing Incidence as the Pandemic Progresses?: An Observational Multicenter International Cross-sectional Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 41, n. 12, p. 989-993, 2022.
13. CHOE, Y. J.; AHN, Y. H.; GWAK, E. et al. Safety of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in children with chronic kidney disease: a national population study from South Korea. *Pediatric Nephrology*, v. 39, p. 625-629, 2024.
14. COHEN, Jonathan M. et al. Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With the Delta and Omicron Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 76, n. 3, p. e518-e521, 2023.
15. COLE, L. D. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome after Breakthrough SARS-CoV-2 Infection in 2 Immunized Adolescents, United States. *Emerging Infectious Diseases*, v. 28, n. 7, p. 1456-1459, 2022.
16. COLLIGNON, C. et al. Two pediatric cases of multisystem inflammatory-like syndrome following COVID-19 vaccination. *Archives de Pediatrie*, v. 29, n. 8, p. 620-623, 2022.
17. CORTESE, M. M. et al. Surveillance for Multisystem Inflammatory Syndrome in US Children Aged 5-11 Years Who Received Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, November 2021 through March 2022. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 228, n. 2, p. 143-148, 2023.
18. CREECH, C. B. et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 21, p. 2011-2023, 2022. 2465
19. CURTTI, T. et al. Inmunización con vacunas ARN mensajero contra la COVID-19 en pacientes adolescentes con antecedente de síndrome inflamatorio multisistémico: serie de casos. *Archivos Argentinos de Pediatría*, v. 121, n. 3, p. e202202757, 2023.
20. DANGI, T. et al. Combining spike- and nucleocapsid-based vaccines improves distal control of SARS-CoV-2. *Cell Reports*, v. 36, p. 109664, 7 set. 2021.
21. DEJONG, J. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in a Previously Vaccinated Adolescent Female With Sickle Cell Disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 41, n. 3, p. e104-e105, 2022.
22. DU, Lanying et al. The spike protein of SARS-CoV-2 a target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, v. 7, n. 3, p. 226-236, 2009.
23. EDWARDS, Kathryn M.; ORENSTEIN, Walter A. COVID-19: Vaccines. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines?search=COVID-19%20vacina&source=search_result#H2609763923. Acesso em: 30 jan. 2024.
24. ELIAS, M. D. et al. Examination of Adverse Reactions After COVID-19 Vaccination Among Patients With a History of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Network Open*, v. 6, n. 1, p. e2248987, 2023.

25. EPALZA, C. et al. Safety and Acceptance of COVID-19 Vaccination After Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in Spain. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, v. 11, n. 10, p. 471-473, 2022.
26. FELESZKO, W. et al. Pathogenesis, immunology, and immune-targeted management of the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) or pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS): EAACI Position Paper. *Pediatric allergy and immunology*, v. 34, n. 1, p. e13900, 2023.
27. FILHO, A. de S. V. et al. Vacinas para Covid-19: Uma revisão de literatura / Covid-19 Vaccines: A Literature Review. *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 1880-1901, 2022.
28. GOEL, A. R. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in an Adolescent Following SARS-CoV-2 Exposure Despite Three Doses of a COVID-19 Vaccine. *Rhode Island Medical Journal*, v. 105, n. 5, p. 41-45, 2022.
29. HAMAD SAEID, M. et al. The protective effect of COVID-19 vaccines on developing multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, v. 21, n. 1, p. 80, 2023.
30. HAQ, K. et al. Multiple MIS-C Readmissions and Giant Coronary Aneurysm After COVID-19 Illness and Vaccination: A Case Report. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 42, n. 3, p. e64-e69, 2023.
31. HOSTE, L. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, 2021. 2466
32. JAIN, E. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children after SARS-CoV-2 Vaccination. *Emerging Infectious Diseases*, v. 28, n. 5, p. 990-993, 2022.
33. KARATZIOS, C. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Vaccination in Two Children. *Pediatrics*, [S.l.], v. 149, n. 1, p. 1-4, 2022.
34. KUWAHARA, Tomoko et al. Occurrence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children under 12 Years of Age after COVID-19 Vaccination: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Nippon Medical School= Nippon Ika Daigaku zasshi*, v. 90, n. 2, p. 192-197, 2023.
35. LEE, J. S.; CHO, K. S.; CHOE, Y. J. A Suspected Case of Multisystem Inflammatory Disease in Children Following COVID-19 Vaccination: A Case Report and Systematic Literature Review. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 41, n. 11, p. e456-e460, 2022.
36. LEVY, M. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA Network Open*, v. 327, n. 3, p. 281-283, 2022.
37. LIGUORI, V. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Following COVID-19 Vaccination: A Sex-Stratified Analysis of the VAERS Database Using Brighton Collaboration Criteria. *Pharmaceuticals (Basel)*, v. 16, n. 9, p. 1231, 2023.

38. LIU, A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in a fully vaccinated 18-year-old without known SARS-CoV-2 infection. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, v. 20, n. 1, p. 74, 2022.
39. MASTROLIA, M. V. et al. Clinical Syndromes Related to SARS-CoV-2 Infection and Vaccination in Pediatric Age: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*, v. 59, n. 11, p. 2027, 2023.
40. MUSSO, Mattia et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and SARS-CoV-2 mRNA vaccination: case report and review of literature. *Italian Journal of pediatrics*, v. 49, n. 43, 10 Mar. 2023.
41. NAGEL, M. A. COVID-19 and the nervous system. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-and-the-nervous-system?search=COVID-19%20vacina&source=search_result#H2609763923. Acesso em: 30 jan. 2024.
42. NOVAL RIVAS, M. et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a novel disease that mimics toxic shock syndrome—the superantigen hypothesis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, [S.l.], v. 147, n. 1, p. 57-59, 2021.
43. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Coronavírus (COVID-19) - Perguntas e Respostas. Disponível em: <https://www.who.int/pt/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19#:~:text=COVID%2080%9119%20%C3%A9uma,de%20modo%20mais%2ointenso%200>. Acesso em: 30 jan. 2024.
-
- 2467
44. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. COVID-19 Epidemiological Update - 22 December 2023. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---22-december-2023>. Acesso em: 23 fev. 2024.
45. OULDALI, N. et al. Hyper inflammatory syndrome following COVID-19 mRNA vaccine in children: A national post-authorization pharmacovigilance study. *The Lancet Regional Health - Europe*, v. 17, p. 100393, 2022.
46. PANTELIC, A., et al. SARS-CoV-2-specific T cell responses and durability of cellular immunity after Ad26.COV2.S, BNT162b2, and mRNA-1273 vaccines in a Brazilian cohort. *PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 119, n. 29, p. e2204909122, 2022.
47. PAVLI, Adriana et al. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in children and adolescents. *The Journal of Infection*, v. 86, n. 1, p. 27-53, 2023.
48. PAZZAGLINI, D. et al. Incidência de miocardite após a vacinação para COVID-19. *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 8, n. 6, p. 49729-49747, 2022.
49. PIECHOTTA, V. et al. Safety and effectiveness of vaccines against COVID-19 in children aged 5-11 years: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Child & Adolescent Health*, v. 7, n. 6, p. 379-391, jun. 2023.

50. PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS). Coronavírus. Disponível em: <https://www.pucrs.br/coronavirus/>. Acesso em: 29 maio 2024.
51. PORRITT, R. A.; BINEK, A.; PASCHOLD, L.; RIVAS, M. N.; et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *Journal of Clinical Investigation*, v. 131, n. 20, p. e151520, 2021.
52. QUINN, Paul. COVID-19 Vaccination in Adolescents and Young Adults. *New England Journal of Medicine*, [S.l.], 2023.
53. RAYNER, D. G. et al. Prognostic factors for multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*, v. 113, p. 39–47, 2024.
54. SAEED, S. et al. Case Report: A case of multisystem inflammatory syndrome in an 11-year-old female after COVID-19 inactivated vaccine. *Frontiers in pediatrics*, v. 11, 14 fev. 2023.
55. SAKAIDA, K. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children after BNT162b2 messenger RNA SARS-CoV-2 vaccination. *Pediatrics International*, v. 65, n. 1, e15441, 2023.
56. SALZMAN, M. B. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome after SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccination. *Emerging Infectious Diseases*, v. 27, n. 7, p. 1944–1948, 2021.
57. SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria. Nota de Alerta: Síndrome Inflamatória Multissistêmica Associada à COVID-19. 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf. Acesso em: 9 jun. 2024.
58. SON, M. B. F.; FRIEDMAN, K. COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Clinical features, evaluation, and diagnosis. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [2023]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=COVID-19%20Multisystem%20inflammatory%20syndrome%20in%20children%20\(MIS-C\)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=COVID-19%20Multisystem%20inflammatory%20syndrome%20in%20children%20(MIS-C)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Acesso em: 30 jan. 2024.
59. SOUNG, P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Call for Improving Pediatric COVID-19 Vaccination Rates. *Wisconsin Medical Journal*, v. 121, n. 1, p. 6-7, abr. 2022.
60. SPEROTTO, F. et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *European Journal of Pediatrics*, v. 180, n. 2, p. 307–322, 2021.
61. TANDE, Aaron J., et al. Early Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine Effectiveness and Associated Sociodemographic Factors in a Statewide Healthcare System. *Clinical Infectious Diseases*, v. 74, n. 5, p. 843–849, 2021.

62. VARGHESE, M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) secondary to COVID-19 mRNA vaccination - A case report from Qatar. *IDCases*, v. 30, e01606, 2022.
63. VILLAR, J. et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women with and Without COVID-19 Infection. The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatrics*, v. 175, n. 8, p. 817-826, 2021.
64. WEBER, D. R. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Following COVID-19 in the United States: Clinical Characteristics and Outcomes. *Journal of Pediatrics*, v. 238, p. 138-145, 2021.
65. WANGU, Z.; SWARTZ, H.; DOHERTY, M. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) possibly secondary to COVID-19 mRNA vaccination. *BMJ Case Reports*, v. 15, n. 3, e247176, 2022.
66. WATANABE, A. 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 Pediatrics*, v. 177, n. 4, p. 384-394, 2023.
67. WEINTRAUB, Emily S et al. Risk of Myocarditis After SARS-CoV-2 Vaccination Among Adolescents Aged 12 to 17 Years in the United States. *The Journal of Adolescent Health: official publication of the Society for Adolescent Medicine* vol. 72,2 (2023): 269-272.
68. WOO, E. J. et al. Post-authorization safety surveillance of Ad.26.COV2.S vaccine: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe, February 2021–February 2022. *Vaccine*, v. 41, n. 30, p. 4422-4430, 2023. 2469
69. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Summary status of COVID-19 vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process (25 January 2024). Disponível em: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/Summary%20Status%20of%20COVID-19%20Vaccines%20within%20WHO%20EUL-PQ%20evaluation%20process%20-%202025%20January%202024%20-%20WEB.pdf. Acesso em: 25 jan. 2024.
70. YONKER, L. M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *Journal of Clinical Investigation*, v. 131, n. 14, p. e149633, 2021.
71. YOUSAF, A. R. et al. COVID-19 vaccine reactogenicity and vaccine attitudes among children and parents/guardians after multisystem inflammatory syndrome in children or COVID-19 hospitalization: September 2021–May 2022. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2022a.
72. YOUSAF, A. R. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Who Completed a Two-dose COVID-19 Vaccine Primary Series Compared With Those Reporting No COVID-19 Vaccination, US National MIS-C Surveillance. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 42, n. 12, p. e476-e478, dez. 2023.

73. YOUSAF, A. R. et al. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12-20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. *The Lancet Child & Adolescent Health*, v. 6, n. 5, p. 303-312, 2022b.
74. ZAMBRANO, L. D. et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA vaccination against multisystem inflammatory syndrome in children among persons aged 12-18 years - United States, July-December 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, v. 71, n. 2, p. 52-58, 2022.
75. ZIMMER, Carl; CORUM, Jonathan; WEILAND, Noah. Coronavirus Vaccine Tracker. *The New York Times*. Disponível em: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. Acesso em: 30 jan. 2024.
76. ZHANG, Y. F. et al. The protective effects of pediatric vaccination on multisystem inflammatory syndrome in children stratified by vaccine status, types and virus variants. *International Immunopharmacology*, v. 125, Part A, 2023, 111105. ISSN 1567-5769.