



ARTIGO DE REVISÃO

Vacinação contra COVID-19 em crianças: uma prioridade de saúde pública[☆]

Eduardo Jorge da Fonseca Lima ^{a,b,*}, Robério Dias Leite ^{c,d}

^a Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil

^b Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE, Brasil

^c Universidade Federal do Ceará, Departamento de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente, Fortaleza, CE, Brasil

^d Hospital São José de Doenças Infecciosas, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Recebido em 5 de outubro de 2022; aceito em 20 de novembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

COVID-19;
Síndrome inflamatória
multissistêmica
pediátrica;
Eventos adversos após
vacinação;
Vacinas contra
COVID-19;
Miocardites;

Resumo

Objetivo: A COVID-19 teve impacto direto na saúde das crianças. O objetivo desta revisão foi analisar os dados epidemiológicos, clínicos, consequências da pandemia e aspectos da vacinação nesse grupo.

Fontes: As buscas foram feitas no período de janeiro de 2020 a novembro de 2022, nas bases de dados MEDLINE (PubMed) e publicações do Ministério da Saúde do Brasil e Sociedade Brasileira de Pediatria.

Resumo dos achados: A COVID-19 se apresenta de forma leve na maioria das crianças; entretanto, a infecção pode evoluir de forma grave e, em alguns casos, para síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica. A prevalência da chamada COVID longa em crianças foi de 25,24%. Além disso, vários impactos indiretos ocorreram sobre a saúde das crianças e dos adolescentes. A vacinação desempenhou papel crucial, possibilitando a redução das taxas de doença grave e mortalidade. Crianças e adolescentes, como população especial, foram excluídos dos ensaios clínicos iniciais e, por isso, nesse grupo, a vacinação foi introduzida mais tardiamente. Apesar da importância, tem havido dificuldades na implementação eficiente da vacinação na pediatria. As vacinas CoronaVac, autorizadas no Brasil para crianças maiores de 3 anos, e as apresentações pediátricas da vacina Pfizer demonstraram importante efetividade e segurança.

Conclusões: A COVID-19 em pediatria foi responsável pelo adoecimento e por mortes de um número significativo de crianças. Para sucesso da imunização, grandes barreiras precisarão ser vencidas. Ressaltam-se os dados do mundo real sobre a segurança e a eficácia das diversas vacinas pediátricas, e precisamos de uma mensagem uniforme sobre a importância da vacinação para todas as crianças.

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.11.006>

[☆] Como citar este artigo: Villa LL, Richtmann R. COVID-19 vaccination in children: a public health priority. J Pediatr (Rio J). 2023;99(S1): S28-S36.

* Autor para correspondência.

E-mail: eduardojorge@imip.org.br (E.J.F. Lima).

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Carga da doença em crianças e adolescentes

Passados mais de dois anos do início da pandemia da COVID-19, foi possível constatar um impacto direto profundo na saúde de crianças e adolescentes. Os dados dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos (EUA), que desenvolvem uma vigilância confiável, indicam que, até 21 de setembro de 2022, as crianças naquele país representaram 17,4% de todas as infecções confirmadas por SARS-CoV-2 e que cerca de um quarto das que foram hospitalizadas por COVID-19 necessitou de cuidados em unidades de terapia intensiva (UTI).¹ Até o dia 9 novembro de 2022, nos EUA, 1.853 menores de 18 anos dos EUA morreram com COVID-19, excedendo em muito as 249 mortes nessa faixa etária decorrentes da influenza sazonal no mesmo período, para fazermos um paralelo com outra infecção respiratória viral para a qual existem vacinas disponíveis, recomendadas rotineiramente.^{2,3}

Durante a fase inicial da pandemia, considerando-se os casos notificados à Organização Mundial de Saúde (OMS), abrangendo o período de 30 de dezembro de 2019 a 25 de outubro de 2021, observou-se que as crianças menores de 5 anos representavam 2% (1.890.756) dos casos e 0,1% (1.797) das mortes globais. Crianças entre 5 e 14 correspondiam a 7% (7.058.748) dos casos e 0,1% (1.328) das mortes globais, enquanto adolescentes mais velhos e adultos jovens (15 a 24 anos) representavam 15% (14.819.320) dos casos e 0,4% (7.023) das mortes globais relatadas. No entanto, a evolução da pandemia mostrou que o cenário epidemiológico sofreu mudanças importantes. Os casos relatados de COVID-19 entre crianças aumentaram drasticamente no ano de 2022, durante o aumento da variante Ômicron e suas diversas sub-linhagens, num momento em que a maioria dos países havia relaxado as medidas não farmacológicas de contenção da pandemia. Nos EUA, por exemplo, em julho de 2022, foram notificados 14.003.497 casos em crianças que, na ocasião, representavam 18,6% de todos os casos notificados, correspondendo a 18.605 casos por 100.000 crianças na população. Globalmente, até 24 de julho de 2022, crianças menores de 5 anos e de 5 a 14 anos representavam 2,47% e 10,44% dos casos de COVID-19, respectivamente. Adolescentes e adultos jovens de 15 a 24 anos compreendiam 13,91% de todos os casos.⁴

Em termos globais, estima-se que 90% das mortes pediátricas por COVID-19 tenham ocorrido em países de baixa e média renda; as maiores taxas de mortalidade são entre as crianças, identificadas no grupo de lactentes, menores de 1 ano, um reflexo das grandes desigualdades sociais e de seu impacto diferenciado sobre a saúde humana.⁵ Um estudo de revisão sistemática, corroborando essa evidência, concluiu que um jovem de 20 anos tinha quase três vezes mais chances de morrer no início da pandemia em um país de baixa ou média renda do que em um país de alta renda. As taxas de mortalidade mais altas em países de baixa renda são, provavelmente, decorrentes do pior acesso a boa qualidade assistência médica, o que tornaria ainda mais relevante o desenvolvimento de estratégias de prevenção de infecção pelo SARS-CoV-2 nesse cenário de maiores adversidades.⁶

No Brasil, considerando-se os dois primeiros anos desde o início da pandemia, estima-se que a COVID-19 tenha matado duas crianças menores de 5 anos por dia, perfazendo um total de 1.439 vítimas. A região Nordeste concentrou quase metade desses óbitos. A análise desse período inicial da pandemia no

Brasil mostra que crianças de 29 dias a 1 ano de idade são as mais vulneráveis. Bebês nessa faixa etária responderam por quase metade dos óbitos registrados entre crianças menores de 5 anos, o que sugere a importância do desenvolvimento de vacinas específicas para esse grupo etário, a fim de que também sejam protegidas efetivamente. Até junho de 2022, dados coletados pelo Unicef em 91 países mostram que a COVID-19 foi a causa básica de óbito de 5.376 crianças menores de 5 anos no mundo. O Brasil respondeu, portanto, por cerca de uma em cada cinco dessas mortes.^{7,8}

Impacto direto da COVID-19 sobre a saúde das crianças e dos adolescentes

Embora a COVID-19 se apresente de forma leve na grande maioria das crianças, e é considerada, em geral, uma doença mais branda quando comparada com os adultos, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode evoluir de forma grave. Crianças que apresentam condições médicas subjacentes correm maior risco de doença grave, embora algumas previamente hígdas também possam apresentar esse desfecho. As evidências atuais sugerem que crianças com necessidades especiais de saúde, incluindo condições genéticas, como síndrome de Down, neurológicas ou metabólicas, com doença cardíaca congênita, encefalopatia crônica, prematuridade, dependência de nutrição enteral, anomalia de vias aéreas, asma grave não controlada, apresentam maior risco de desenvolver formas graves da COVID-19. Semelhante ao que é observado entre os adultos, crianças com obesidade, diabetes *mellitus*, asma, doença pulmonar crônica, doença falciforme ou imunossupressão também constituem grupo de pacientes com risco aumentado de doença grave.^{9,10}

Ainda que considerada rara, porém grave, algumas crianças que tiveram COVID-19 desenvolveram posteriormente a síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C). Nos EUA, as estimativas de incidência ajustadas de ocorrência dessa síndrome foram de aproximadamente 1 a 10 casos por 1.000.000 pessoas-mês, com estimativas variando por raça/etnia, faixa etária.¹¹ Pacientes com MIS-C geralmente apresentam febre persistente, problemas cardiopulmonares e sintomas gastrointestinais, lesões mucocutâneas e, em casos graves, hipotensão e choque. Complicações cardíacas, cardiopulmonares e gastrointestinais são os motivos mais comuns de internação em UTI, indicando a gravidade dessa condição.¹²

Além disso, crianças e adolescentes com 18 anos ou menos que tiveram COVID-19 têm até 2,5 vezes mais chances de serem diagnosticados com diabetes *mellitus* 30 dias ou mais após a infecção, o que destaca a importância das estratégias de prevenção do COVID-19 nessa faixa etária, incluindo vacinação para todas as pessoas elegíveis e prevenção e tratamento de doenças crônicas.¹³ Em outro estudo mais recente, observou-se que novos diagnósticos de diabetes tipo 1 eram mais prováveis de ocorrer entre pacientes pediátricos com COVID-19 prévio do que entre aqueles com outras infecções respiratórias. Sabe-se que infecções respiratórias já foram associadas ao aparecimento de diabetes, mas nesse estudo esse risco foi ainda maior entre aqueles com COVID, aumentando a preocupação com complicações autoimunes pós-COVID-19 de longo prazo entre os jovens e ressaltando a necessidade do desenvolvimento de tratamentos específicos e de medidas preventivas, como as vacinas.¹⁴

Em estudo de revisão sistemática da literatura, a prevalência da chamada COVID longa em crianças foi de 25,24%; as manifestações clínicas mais prevalentes dessa condição foram alterações do humor (16,50%), fadiga (9,66%) e distúrbios do sono (8,42%). Além disso, crianças infectadas por SARS-CoV-2 apresentaram maior risco de dispnéia persistente, anosmia/ageusia e/ou febre em comparação com os controles. Embora com limitações, como a própria falta de definições padronizadas, perda de seguimento e heterogeneidade dos estudos incluídos, essa metanálise ilustra possíveis impactos dessa condição, que podem estar subestimados, sobre o desenvolvimento e o aproveitamento escolar, por exemplo.¹⁵

Impacto indireto da COVID-19 sobre a saúde das crianças e dos adolescentes

Para além dos problemas de saúde diretos, crianças e adolescentes foram afetados desproporcionalmente pelas medidas de controle da COVID-19. Os efeitos indiretos mais importantes estão relacionados ao fechamento de escolas, que interromperam a prestação de serviços educacionais e aumentaram o sofrimento emocional e problemas de saúde mental. Quando incapazes de frequentar a escola e socialmente isoladas, as crianças são mais propensas a maus-tratos, violência sexual, gravidez na adolescência e casamento infantil, aumentando a probabilidade de abandono dos estudos. Além disso, houve interrupção nas atividades físicas e rotinas e perda de acesso a uma ampla gama de serviços fornecidos pela escola, como merenda escolar, saúde, nutrição, água, saneamento e higiene e serviços direcionados a crianças com necessidades especiais, como apoio à aprendizagem, fonoaudiologia e treinamento de habilidades sociais. Enfim, um agravamento significativo das desigualdades preexistentes.¹⁶

Papel das crianças e dos adolescentes na transmissão da COVID-19

Surtos de COVID-19 ocorreram em escolas secundárias, acampamentos de verão e creches, evidenciando a transmissão do SARS-CoV-2 em cenários em que predominam pacientes pediátricos. Algumas evidências preliminares parecem indicar que crianças mais novas podem ser menos infecciosas, considerando-se as taxas de ataque secundário, do que adolescentes e adultos.¹⁷

A relação entre idade, carga viral e transmissão em todo o espectro de sintomas da infecção por SARS-CoV-2 não foi totalmente investigada porque pessoas sem sintomas ou com sintomas leves raramente são testadas sistematicamente. Assim, a transmissibilidade relativa do SARS-CoV-2 em diferentes idades permanece incerta, em grande parte pelos desafios envolvidos em precisar as influências de fatores diversos, como biológicos, do hospedeiro, do vírus e suas variantes e ambientais.¹⁸

Passados mais de dois anos de pandemia, uma melhor compreensão do papel das crianças na transmissão da COVID-19 tem sido objeto de estudos e os dados reunidos até aqui parecem indicar que elas sejam menos propensas a transmitir a COVID-19 quando comparadas aos adultos. A transmissão domiciliar continua sendo a fonte mais proeminente de transmissão de criança para adultos e de criança para criança. Mais pesqui-

sas, no entanto, são necessárias para entender melhor como a transmissão infantil da COVID-19 foi impactada pela reabertura das escolas e pelo avanço das vacinas, bem como pela emergência de novas variantes de SARS-Cov-2.¹⁹

Inclusão da população pediátrica como público-alvo das vacinas contra a COVID-19

A vacinação tem desempenhado papel crucial na luta contra a COVID-19, possibilitando a redução das taxas de doença grave e mortalidade, além de conter a disseminação da doença, tendo sido o principal fator para o controle da pandemia.²⁰ Se a doença na população pediátrica não for controlada, as crianças podem vir a constituir um reservatório do vírus, levando a epidemias na comunidade.²¹⁻²³

Com o esforço compartilhado de autoridades governamentais, empresas farmacêuticas e comunidade científica, uma variedade de vacinas COVID-19 tem sido amplamente utilizada na população adulta. Crianças e adolescentes, como população especial, geralmente foram excluídos dos ensaios clínicos iniciais e, por isso, nesse grupo a vacinação foi introduzida mais tardiamente.²⁴ No Brasil, por exemplo, a vacina de vírus inativados da farmacêutica Sinovac Biotech (CoronaVac) recebeu aprovação condicional para a imunização da população pediátrica com idade acima de 3 anos, e a vacina de RNA mensageiro (mRNA) BNT162b2, desenvolvida em colaboração pelos laboratórios Pfizer e BioNTech, foi autorizada sucessivamente para adolescentes de 12 a 18 anos, posteriormente crianças de 5 a 11 anos com apresentação especial contendo 1/3 da dose padrão e que, subsequentemente, recebeu autorização da agência regulatória norte-americana Food and Drug Administration (FDA) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), brasileira, de uma outra apresentação pediátrica, correspondente a 1/10 da dose de adulto, para uso em crianças de 6 meses a 4 anos.²³⁻²⁷

Apesar da importância fundamental das vacinas no controle da pandemia, tem havido dificuldades na implementação eficiente da vacina.^{23,24} A introdução de vacinas eficazes contra SARS-CoV-2, inicialmente em crianças em idade escolar e populações adultas, combinada com o surgimento de novas variantes de SARS-CoV-2, com maior capacidade de transmissão, resultaram em aumento proporcional de infecções em crianças menores.²⁷ Além disso, infelizmente, as desigualdades na distribuição de vacinas, a hesitação vacinal, a desinformação e complexidades políticas fazem com que a cobertura vacinal ainda seja insuficiente para a contenção da pandemia.²¹

Imunogenicidade das vacinas contra a COVID-19 na população pediátrica

Em geral, evidências de uma boa imunogenicidade têm sido observadas nas vacinas contra a COVID-19 em crianças. Na maioria dos estudos, observaram-se respostas de anticorpos humorais comparáveis em relação aos títulos de anticorpos neutralizantes de crianças e de adultos. Em adolescentes de 12-15 anos, a média geométrica de anticorpos da vacina BNT162b2 foi 1,7 vezes superior à observada no grupo de 16-25

anos; entre crianças de 5-11 anos, a média geométrica dos anticorpos foi idêntica à observada no grupo de 16-25 anos. Até mesmo o grupo de lactentes de 6 a 23 meses alcançou médias geométricas idênticas às obtidas no grupo de 16-25 anos, lembrando que os lactentes receberam 1/10 da dose usada no grupo de 16-25 anos. A única exceção foi o grupo de 2 a 5 anos, que necessitou de três doses para alcançar a não inferioridade.²⁸⁻³⁰

Com relação à necessidade de doses de reforço, dados de Zhu et al.³¹ indicaram que não houve aumento na imunidade celular após dose adicional de vacina. Esse resultado, no entanto, deve ser interpretado com cautela, em razão dos dados limitados sobre a resposta imune celular e da observação de que, após a circulação da variante Ômicron, a necessidade de reforços também em adolescentes se tornou mais evidente.³²

Os estudos iniciais de fases I e II da vacina CoronaVac, envolvendo crianças e adolescentes de 3 a 17 anos de idade, demonstraram que as taxas de soroconversão de anticorpos foram superiores a 96%.³³

Eficácia e efetividade das vacinas contra a COVID-19 na população pediátrica

Os resultados iniciais publicados em relação à vacina BNT162b2 (Pfizer) em adolescentes foram baseados em estudo de fase III, que incluiu 2.126 participantes de 12 a 15 anos de idade.³⁴ A maioria dos participantes era branca (85%), 90% dos adolescentes não tinham tido contato prévio com o SARS-CoV-2, e não foram incluídos no estudo os adolescentes imunocomprometidos. A randomização foi de 1:1 (vacina e placebo) com intervalo de 21 dias entre doses. A razão da média geométrica de anticorpos neutralizantes após a segunda dose nos adolescentes de 12 a 15 anos, comparando com o grupo de 16 a 25 anos, foi de 1,76 (intervalo de confiança [IC] 95% de 1,47 a 2,10), com isso comprovando a não inferioridade (limite inferior de IC 95% superior a 0,67).

Estudos de efetividade foram publicados, com dados de mundo real após a introdução da vacina BNT162b2 (Pfizer), em alguns países como EUA, Israel e Reino Unido. Em Israel, um estudo de coorte retrospectiva estimou a efetividade da vacina entre adolescentes de 12 a 15 anos vacinados com duas doses separadas em intervalo de 21 dias. Os resultados demonstraram efetividade de 91,5% (IC 95% de 88,2%-93,9%). No acompanhamento, nenhum dos adolescentes vacinados após a segunda dose da vacina foi hospitalizado.^{35,36}

Nos EUA, após a introdução de vacinação nos adolescentes, um estudo tipo caso-controle evidenciou a efetividade de duas doses da vacina Pfizer/BioNTech contra a hospitalização por COVID-19. De modo semelhante aos dados de Israel, a efetividade de duas doses da vacina Pfizer/BioNTech contra hospitalização por COVID-19 foi de 93% (IC 95% de 83%-97%). No período do estudo, a variante Delta era predominante. Houve 77 internamentos em UTI. Os 29 adolescentes considerados casos graves da doença e os dois óbitos aconteceram no grupo de não imunizados.³⁷⁻³⁹ Para MIS-C, um estudo nos EUA demonstrou efetividade da vacina Pfizer/BioNTech de 91% (IC 95% de 78%- 97%).⁴⁰

Após a utilização exitosa no grupo de 12 a 17 anos, houve a liberação pelo CDC, em novembro de 2021, de uma apresenta-

ção da vacina Pfizer contendo 1/3 da dose padrão, portanto 10 mcg, para crianças de 5 a 11 anos. A aprovação dessa apresentação foi respaldada pela análise de dados do mundo real nessa faixa etária durante a circulação da variante Ômicron, após os estudos iniciais que definiram a dose para esse grupo etário e o perfil de segurança.⁴¹ Nos estudos de fases II/III, os objetivos foram avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade pela demonstração de não inferioridade da resposta de anticorpos neutralizantes. Como objetivos secundários, foi verificada a eficácia para prevenção de doença. Houve demonstração de eficácia de 90,7% (IC 95% de 67,7%-98,3%) para a prevenção de COVID-19, pelo menos sete dias após a segunda dose. Em relação aos eventos adversos, a vacina apresentou bom perfil de segurança.⁴¹⁻⁴³

Estudos posteriores avaliaram o uso da apresentação com 1/10 da dose padrão em crianças de 6 meses a 4 anos, sendo liberada para esse grupo em um esquema primário já com três doses com intervalos de 21 dias da primeira para a segunda dose e de dois meses da segunda para a terceira dose. Em setembro de 2022, a ANVISA, com base na autorização prévia de outras agências regulatórias como o FDA, autorizou o uso dessa nova apresentação também no Brasil.⁴⁴ O Ministério da Saúde iniciou em novembro a vacinação com esta apresentação pediátrica, porém restringiu naquele momento o uso apenas para crianças com comorbidades. As sociedades científicas, como a Sociedade Brasileira de Pediatria, expressaram posição veementemente contrária à vacinação somente de crianças com comorbidades, estratégia de difícil execução, especialmente nas regiões mais carentes do país, justamente onde mais se necessita da proteção vacinal. O atraso no início da vacinação para todas as crianças deste grupo etário, especialmente em momentos de aumento de circulação viral, acarreta enormes impactos na saúde de nossas crianças. É evidente o iminente risco da COVID-19 na população pediátrica.⁴⁵

Destacamos que das dezenas de milhares de internações por COVID-19 em crianças e em adolescentes e entre as milhares de mortes, assim como entre os casos de SIM-P, a maioria ocorreu em crianças previamente saudáveis, destacando mais uma vez a necessidade de não restringir a disponibilidade e as recomendações das vacinas apenas aos grupos de maior risco.

Em estudo de efetividade da vacina SinoVac conduzido no Chile, a efetividade estimada da vacina CoronaVac em crianças de 3 a 5 anos durante o surto de Ômicron foi de 38,2% (IC 95% de 36,5%-39,9%) para a prevenção da COVID-19; 64,6% (IC 95% de 49,6%-75,2%) para prevenção de internação; e 69,0% (IC 95% de 18,6%-88,2%) para prevenção de admissão em UTI relacionada à COVID-19.⁴⁶

Em julho de 2022, a ANVISA autorizou o uso da vacina CoronaVac na infância, no Brasil, para uso em crianças de 3 anos ou mais, em esquema de duas doses com intervalo de 28 dias, sem histórico de imunossupressão, situação em que as vacinas de RNAm devem ser utilizadas.²⁷

Existem evidências de que a vacinação pode reduzir o risco de MIS-C. Um estudo relatou que MIS-C após a vacinação em adolescentes de 12 a 17 anos ocorreu a uma taxa de 1,5 por um milhão de receptores totais de vacina (IC 95% de 0,8%-2,6%).⁴⁷ Em contraste, 113 casos de MIS-C foram observados entre um milhão de infecções por SARS-CoV-2 na mesma faixa etária.⁴⁸ A prevenção do MIS-C é importante porque bebês e adolescentes

afetados podem enfrentar sequelas de saúde de longo prazo que ainda não são conhecidas.

Vacinação de gestantes e lactantes contra a COVID-19 e a proteção das crianças

Os métodos de prevenção contra a infecção por SARS-CoV-2 em bebês incluem também a proteção induzida pela vacinação materna. Apesar de terem sido excluídas nos ensaios clínicos, os estudos de efetividade demonstraram que as mulheres grávidas se beneficiaram significativamente da vacinação.⁴⁹⁻⁵¹ Além disso, as mães vacinadas antes ou durante a gravidez transferem anticorpos específicos para SARS-CoV-2 para seus bebês por via transplacentária e por meio do leite materno, com possibilidade de proteção adicional nos lactentes jovens.^{52,53} No entanto, essa proteção passiva só protegerá o bebê nos primeiros 6 a 12 meses de vida, antes do declínio dos anticorpos maternos e, com a baixa durabilidade e a evolução contínua do vírus, os anticorpos maternos provavelmente protegerão por alguns meses. Mesmo quando a amamentação é continuada até o segundo ano de vida, o declínio dos anticorpos induzidos pela vacina e a captação limitada de anticorpos do leite materno para a circulação provavelmente resultariam em títulos muito baixos para proteger o bebê contra a infecção.⁴⁹ Ressalta-se que os lactentes jovens são uma das populações pediátricas mais frequentemente hospitalizadas por infecção por SARS-CoV-2⁵⁴ e a maioria dessas crianças

não apresenta comorbidades. Estudos recentes⁵⁵⁻⁵⁷ avaliaram a proteção materno-infantil para o feto.

Assim, é provável que num futuro próximo, a proteção contra a COVID-19 grave para todas as crianças demande novos estudos com a vacinação em menores de 6 meses de idade.

Segurança e eventos adversos das vacinas para COVID-19 para crianças e adolescentes

A preocupação com a segurança e com o surgimento de eventos adversos é sempre presente em relação a qualquer nova vacina. Os raros casos de miocardite e pericardite observados em adolescentes e adultos jovens recebendo especialmente vacinas de plataforma RNAm parecem ser dose e intervalos dependentes, e os dados de farmacovigilância identificaram ocorrência de casos raramente reportadas no grupo de 5 a 11 anos.⁵⁸⁻⁶⁰

Um estudo de acompanhamento de adolescentes em Israel indicou que a miocardite induzida pela vacina BNT162b2 em adolescentes parece ser evento adverso raro que ocorre predominantemente em homens após a segunda dose da vacina. O curso clínico parece ser leve e benigno durante um período de acompanhamento de seis meses, e os achados de imagem cardíaca sugerem prognóstico favorável a longo prazo⁶¹ e, embora alguns pacientes ainda apresentassem pequenas anormalidades cardíacas, elas ocorreram em uma taxa significativamente menor do que após a infecção por SARS-CoV-2.^{62,63}

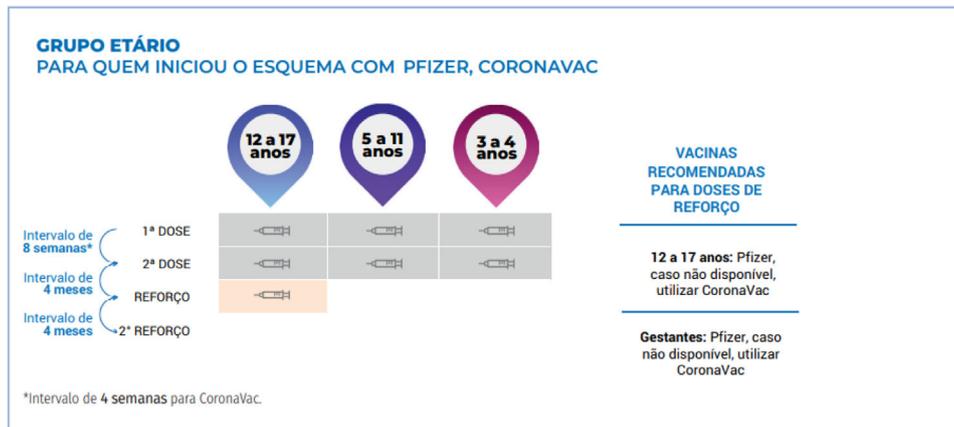


Figura 1 Esquema de vacinação por grupo etário. Fonte: SVS/MS. Adaptado do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19.

O número de participantes em ensaios clínicos conduzidos em crianças pequenas (< 5 anos) é muito baixo para detectar eventos raros, mas dadas as doses mais baixas usadas nessa população e à ocorrência relativamente rara de miocardite nessa faixa etária em geral, o risco associado de miocardite em bebês de 6 meses a 5 anos de idade é improvável de ser identificado.

Em relação aos outros eventos adversos em diferentes grupos etários, é importante destacar que, em geral, foram mais frequentes em crianças de 12 a 17 anos do que nos menores de 11 anos para a vacina do laboratório Pfizer, e a maioria das reações foi local e sistêmica leve.²⁴

Posteriormente, foram apresentados os dados de farmacovigilância dos eventos adversos em crianças na China e no Chile. Entre os dados chilenos, quando já haviam sido administradas mais de três milhões de doses de vacina, houve apenas a notificação de 319 eventos adversos e a grande parte foi considerada não grave.

Para as vacinas inativadas (CoronaVac),³³ em geral, as reações adversas também foram mais importantes em crianças mais velhas, semelhantes aos resultados de comparações de vacinas RNA.

Para avaliar as reações adversas em diferentes doses de vacinas, dois estudos controlados randomizados^{33,64} mostraram informações sobre crianças e adolescentes de 3 a 17 anos após receberem diferentes doses de vacinas inativadas. Os dados sugerem perfis aceitáveis de segurança e tolerabilidade para várias doses utilizadas de vacinas inativadas.

Vacinação contra a COVID-19 para crianças e adolescentes

No Brasil, as vacinas aprovadas em pediatria, com as respectivas idades, estão descritas na [figura 1](#).⁶⁵ Na [figura 2](#), é descrito o esquema preconizado para a administração da vacina Pfizer “Baby” em crianças de 6 meses a 4 anos.⁴⁵ Como esperado, poderá haver mudanças nas recomendações em função do cenário epidemiológico e do acúmulo de novos conhecimentos.



Figura 2 Esquema com Pfizer apresentação baby - 6 meses a 4 anos. Fonte: SBP/SBIm. Adaptado do Posicionamento das Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBIm).

As vacinas contra a COVID-19 são motivo de algumas controvérsias e discussões. Uma das questões mais frequentes é se crianças ou adultos que já apresentaram a doença necessitam fazer uso da vacina, pois, teoricamente, apresentam anticorpos naturais após a infecção. Foi demonstrado que pessoas com histórico de COVID-19 prévia apresentaram respostas imunes potencializadas ao serem vacinadas, concluindo-se que essa situação, de ter tido a doença e posteriormente ser vacinado, é a combinação que resultaria em resposta imune mais robusta.²¹

Na presença de infecção por SARS-CoV-2 de apresentação leve a moderada, pode-se administrar a vacina contra COVID-19 após quatro semanas da infecção. Quando o quadro for grave (incluído a SIM-P), as vacinas contra COVID-19 devem ser realizadas a partir de três meses da resolução do quadro, avaliando-se as condições de saúde do indivíduo.⁶⁶

Em relação às outras vacinas do calendário e à infecção prévia pelo SARS-CoV-2, a orientação atual é vacinar a criança com os imunizantes de rotina imediatamente após melhora clínica; atualmente, pode haver a administração simultânea das vacinas COVID-19 com outras vacinas do calendário infantil de rotina.³⁰

Considerando os benefícios gerais para a sociedade e para as próprias crianças, é urgente fortalecer medidas de apoio à vacinação contra a COVID-19 em pediatria e ampliar os grupos protegidos.⁶³ Uma situação que precisa de mais informações é o uso dessas vacinas nas populações pediátricas de imunocomprometidos. Os adolescentes de 12 a 17 anos que sejam imunossuprimidos têm um esquema especial com a vacina Pfizer, com dose adicional após dois meses da D2 e um reforço quatro meses após a dose adicional.⁶⁵

Os benefícios da vacinação infantil com as vacinas SARS-CoV-2 superam em muito os riscos de adquirir a infecção quando não vacinados, colocando a vacina entre as mais importantes para a saúde infantil como outras vacinas de rotina.⁶⁶⁻⁶⁹

As vantagens da imunização precoce contra SARS-CoV-2 incluem: (1) proteção contra infecção pelo SARS-CoV-2 e COVID-19 aguda grave para lactentes e crianças; (2) proteção contra síndromes inflamatórias pós-infecciosas da COVID-19, como MIS-C; (3) proteção potencial contra sequelas duradouras da COVID-19 e COVID de longa duração; (4) redução da transmissão entre famílias e nas escolas; (5) respostas humorais duradouras e intensas podem ser obtidas no início da vida por meio de vacinas SARS-CoV-2 existentes em doses mais baixas, reduzindo efeitos colaterais e eventos adversos.^{70,71}

Além disso, o receio dos pais em relação à COVID-19 é um importante fator de influência na decisão de vacinar as crianças.⁷² Portanto, para melhorar a percepção válida dos pais sobre a COVID-19, os governos devem fornecer proativamente uma comunicação científica e compartilhar dados em tempo hábil. O compromisso com a saúde infantil deve começar com a eliminação da hesitação vacinal.

Vacinas eficazes foram desenvolvidas, e cabe aos órgãos governamentais conceber e implementar os meios para garantir a produção e a distribuição de vacinas suficientes para populações de todas as idades em países de alta, média e baixa renda, em áreas urbanas e rurais, e a custo acessível. Para ter sucesso nesses esforços, também precisamos superar a hesitação em vacinar, inclusive para crianças. Portanto, políticos, profissionais de saúde e cientistas devem trabalhar juntos e fornecer os dados críticos do mundo real sobre a segurança e eficácia das

vacinas, bem como uma mensagem uniforme sobre a importância da vacinação, a fim de garantir a proteção contra os efeitos da pandemia de COVID-19 para todas as populações.⁷³

Temos que comunicar claramente os aspectos das vacinas pediátricas disponíveis, como elas funcionam, quais são suas limitações e por que os benefícios superam os riscos.⁷⁴ É preciso aproveitar os sucessos globais dos esquemas consagrados das vacinas pediátricas utilizadas na rotina dos calendários vacinais, proporcionando a maior chance de sucesso em superar os efeitos globais sem precedentes desta pandemia.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Ambos os autores participam ocasionalmente como palestrantes convidados e consultores de laboratórios da área de vacinas.

Referências

- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). COVID Data Tracker: Demographic Trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. [Cited 15 Nov 2022]. Available from: <https://Covid.cdc.gov/Covid-data-tracker/#demographics>.
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). COVID Data Tracker: Demographic Trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. Deaths by age group. [Cited 15 Nov 2022]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>.
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Fluview Interactive. Influenza-Associated Pediatric Mortality. [Cited 15 Nov 2022]. Available from: <https://gis.cdc.gov/GRASP/Fluview/PedFluDeath.html>.
- World Health Organization (WHO). Interim statement on COVID-19 vaccination for children. [Cited 11 Nov 2022]. Available from: <https://www.who.int/news/item/11-08-2022-interim-statement-on-covid-19-vaccination-for-children>.
- Kitano T, Kitano M, Krueger C, Jamal H, Al Rawahi H, Lee-Krueger R, et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: a systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. *PLoS One*. 2021;16:e0246326.
- Levin AT, Owusu-Boaitey N, Pugh S, Fosdick BK, Zwi AB, Malani A, et al. Assessing the burden of COVID-19 in developing countries: systematic review, meta-analysis and public policy implications. *BMJ Glob Health* 2022;7:e008477.
- Levy B. Covid-19 mata dois menores de 5 anos por dia no Brasil. Agência Focruz de Notícias. [Cited 10 Nov 2022]. Available from: <https://portal.focruz.br/noticia/covid-19-mata-dois-menores-de-5-anos-por-dia-no-brasil>.
- Taylor L. Covid-19: Brazil is recording a fifth of all deaths of under 5s. *BMJ* 2022;378:o1634.
- Choi JH, Choi SH, Yun KW. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2022;37:e35.
- Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics*. 2022;149:e2021053418.
- Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2116420.
- Kalyanaraman M, Anderson MR. COVID-19 in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2022;69:547-71.

13. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, Chow W, Lundeen EA, Perrine CG, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020-June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:59-65.
14. Kendall EK, Olaker VR, Kaelber DC, Xu R, Davis PB. Association of SARS-CoV-2 Infection With New-Onset Type 1 Diabetes Among Pediatric Patients From 2020 to 2021. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2233014.
15. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022;12:9950.
16. United Nations Children's Fund (UNICEF). Where are we on education recovery. [Cited 10 Nov 2022]. Available from: <https://www.unicef.org/lac/media/32546/file/Where-are-we-in-education-recovery.pdf>.
17. Xu W, Li X, Dozier M, He Y, Kirolos A, Lang Z, et al. What is the evidence for transmission of COVID-19 by children in schools? A living systematic review. *J Glob Health.* 2020;10:021104.
18. Rajmil L. Role of children in the transmission of the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4:e000722.
19. Silverberg SL, Zhang BY, Li SN, Burgert C, Shulha HP, Kitchin V, et al. Child transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2022;22:172.
20. De Paris K, Permar SR. Routine SARS-CoV-2 vaccination for all children. *Immunol Rev.* 2022;309:90-6.
21. Zimmermann P, Pittet LF, Finn A, Pollard AJ, Curtis N. Should children be vaccinated against COVID-19? *Arch Dis Child.* 2022;107:e1.
22. Galmiche S, Charmet T, Schaeffer L, Paireau J, Grant R, Chény O, et al. Exposures associated with SARS-CoV-2 infection in France: a nationwide online case-control study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;7:100148.
23. Jing QL, Liu MJ, Zhang ZB, Fang LQ, Yuan J, Zhang AR, et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:1141-50.
24. Tian F, Yang R, Chen Z. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in children and adolescents: A systematic review of randomized controlled trials. *J Med Virol.* 2022;94:4644-53.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Covid-19: Anvisa aprova vacina da Pfizer para crianças entre 6 meses e 4 anos. Brasília, 2022. [Cited 13 Nov 2022]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/covid-19-anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-para-criancas-entre-6-meses-e-4-anos>.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19. Brasília, 2022. [Cited 11 Nov 2022]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/coronavirus/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contra-a-covid-19-pno-2a-edicao-com-isbn>.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. NOTA TÉCNICA Nº 213/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Brasília, 2022. [Cited 11 Nov 2022]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-213-2022-cgpni-deidt-svs-ms>.
28. Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, Aschner CB, Cheshenko N, Galen B, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med.* 2020;12:eabd5487.
29. Lau EH, Tsang OT, Hui DS, Kwan MY, Chan W, Chiu. SS, et al. Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun.* 2021;12:63.
30. Singh V, Obregon-Perko V, Lapp SA, Horner AM, Brooks A, Macoy L, et al. Limited induction of SARS-CoV-2-specific T cell responses in children with multisystem inflammatory syndrome compared with COVID-19. *JCI Insight.* 2022;7:e155145.
31. Zhu F, Jin P, Zhu T, Wang W, Ye H, Pan H, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine with a homologous prime-boost regimen in healthy participants aged 6 years and above: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Clin Infect Dis.* 2022;75:e783-e791.
32. Du Y, Chen L, Shi Y. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of COVID-19 Vaccines in Adolescents, Children, and Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2022;10:829176.
33. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:1645-53.
34. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech mRNA Vaccination Against COVID-19 Hospitalization Among Persons Aged 12-18 Years - United States, June-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:1483-8.
35. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385:2241-51.
36. Fowlkes AL, Yoon SK, Lutrick K, Gwynn L, Burns J, Grant L, et al. Effectiveness of 2-Dose BNT162b2 (Pfizer BioNTech) mRNA Vaccine in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Children Aged 5-11 Years and Adolescents Aged 12-15 Years - PROTECT Cohort, July 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:422-8.
37. Centers for Diseases Control and Prevention - CDC. Science Brief: Transmission of SARS-CoV-2 in K-12 schools. [Cited 11 Nov 2022]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/transmission_k_12_schools.html.
38. Centers for Diseases Control and Prevention. Covid data tracker: Case & Death Trends by Demographics. [Cited 11 Nov 2022]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#cases-deaths-trends-by-demographic>.
39. Centers for Diseases Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting June, 2022. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) vaccines. [Cited 11 Nov 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html>
40. Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:52-8.
41. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med.* 2022;386:35-46.
42. Creech CB, Anderson E, Berthaud V, Yildirim I, Atz AM, Melendez Baez I, et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 vaccine in children 6 to 11 years of age. *N Engl J Med.* 2022;386:2011-23.
43. Su JR; CDC COVID-19 Vaccine Task Force. Vaccine Safety Team. Adverse events among children ages 5-11 years after Covid-19 vaccination: updates from v-safe and the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Awardee Covid-19 Vaccination

- Planning Meeting; December 2021. [Cited 11 Nov 2022]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/112668>.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Covid-19: Anvisa aprova vacina da Pfizer para crianças entre 6 meses e 4 anos. Brasília, 2022. [Cited 11 Nov 2022]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/asuntos/noticias-anvisa/2022/covid-19-anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-para-criancas-entre-6-meses-e-4-anos>.
 45. Constantino, C. F., Cunha, J., Kfour, R. A. Posicionamento das Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBlm). Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBlm). [Cited 11 Nov 2022]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/sbp/2022/novembro/16/23806c-NE
 46. Jara A, Undurraga EA, Zubizarreta JR, González C, Acevedo J, Pizarro A, et al. Effectiveness of CoronaVac in children 3-5 years of age during the SARS-CoV-2 Omicron outbreak in Chile. *Nat Med*. 2022;28:1377-80.
 47. Ouldali N, Bagheri H, Salvo F, Antona D, Pariente A, Leblanc C, et al. Hyper inflammatory syndrome following COVID-19 mRNA vaccine in children: a national post-authorization pharmacovigilance study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;17:100393.
 48. Nygaard U, Holm M, Hartling UB, Glenthøj J, Schmidt LS, Nordly SB, et al. Incidence and clinical phenotype of multisystem inflammatory syndrome in children after infection with the SARS-CoV-2 delta variant by vaccination status: a Danish nationwide prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6:459-65.
 49. Giles ML, Gunatilaka A, Palmer K, Sharma K, Roach V. Alignment of national COVID-19 vaccine recommendations for pregnant and lactating women. *Bull World Health Organ*. 2021;99:739-46.
 50. Shook LL, Fallah PN, Silberman JN, Edlow AG. COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Lactation: Current Research and Gaps in Understanding. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:735394.
 51. Butt AA, Chemaitelly H, Al Khal A, Coyle PV, Saleh H, Kaleeckal AH, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in preventing confirmed infection in pregnant women. *J Clin Invest*. 2021;131(23):e153662.
 52. Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. *JAMA*. 2021;325:2370-80.
 53. Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest*. 2021;131:e154834.
 54. Marks KJ, Whitaker M, Agathis NT, Anglin O, Milucky J, Patel K, et al. Hospitalization of Infants and Children Aged 0-4 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, March 2020-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:429-36.
 55. Prabhu M, Murphy EA, Sukhu AC, Yee J, Singh S, Eng D, et al. Antibody Response to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Messenger RNA Vaccination in Pregnant Women and Transplacental Passage Into Cord Blood. *Obstet Gynecol*. 2021;138(2):278-80.
 56. Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber L, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest*. 2021;131:e150319.
 57. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:303.e1-303.e17.
 58. Wu CT, Chin SC, Chu PH. Acute fulminant myocarditis after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: a case report and literature review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:856991.
 59. Asaduzzaman M, Purkayastha B, Alam MM, Chakraborty SR, Roy S, Ahmed N. COVID-19 mRNA vaccine-associated encephalopathy, myocarditis, and thrombocytopenia with excellent response to methylprednisolone: a case report. *J Neuroimmunol*. 2022;368:577883.
 60. Ahmed SK. Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination: A report of 7 cases. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;77:103657.
 61. Witberg G, Magen O, Hoss S, Talmor-Barkan Y, Richter I, Wiessman M, et al. Myocarditis after BNT162b2 Vaccination in Israeli Adolescents. *N Engl J Med*. 2022;77:1816-7.
 62. Hadley SM, Prakash A, Baker AL, de Ferranti SD, Newburger JW, Friedman KG, Dionne A. Follow-up cardiac magnetic resonance in children with vaccine-associated myocarditis. *Eur J Pediatr*. 2022;18:2879-83.
 63. Patel T, Kelleman M, West Z, Peter A, Dove M, Butto A, Oster ME. Comparison of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-Related Myocarditis, Classic Viral Myocarditis, and COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis in Children. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e024393.
 64. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:196-208.
 65. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19. 2ª edição. Brasília, 2022. [Cited 11 Nov 2022]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/coronavirus/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contra-a-covid-19-pno-2a-edicao-com-isbn>.
 66. Lima EJ, Faria SM, Kfour RA. Reflections on the use of COVID-19 vaccines in children and adolescents. *Epidemiol Serv Saude*. 2021;30:e2021957.
 67. Tran Kiem C, Massonnaud CR, Levy-Bruhl D, Poletto C, Colizza V, Bosetti P, et al. A modelling study investigating short and medium-term challenges for COVID-19 vaccination: From prioritisation to the relaxation of measures. *EclinicalMedicine*. 2021;38:101001.
 68. Russell FM, Greenwood B. Who should be prioritised for COVID-19 vaccination? *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:1317-21.
 69. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:1892-9.
 70. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? a review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child*. 2020 <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33262177/>.
 71. Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, Smeesters P, Marchant A. Pediatric COVID-19: immunopathogenesis, transmission and prevention. *Vaccines*. 2021;9:1002.
 72. Cerda AA, García LY. Hesitation and refusal factors in individuals' decision-making processes regarding a coronavirus disease 2019 vaccination. *Front Public Health*. 2021;9:626852.
 73. Cerda AA, García LY. Factors explaining the fear of being infected with COVID-19. *Health Expect*. 2022;25:506-12.
 74. Cauchemez S, Bosetti P, Kiem CT, Mouro V, Consoli A, Fontanet A. Education and mental health: good reasons to vaccinate children. *Lancet*. 2021;398:387.