

Nota técnica sobre atraso na remessa de vacinas ChAdOx1-S [recombinantes]: quais são as implicações para a administração da segunda dose?

Informe científico
26 de maio de 2021



OPAS

Declaração do problema:

O fornecimento global de vacinas ChAdOx1 [recombinantes] é atualmente restrito, o que impacta o acesso do país à vacina ChAdOx1-S [recombinante] (vacina AstraZeneca COVID-19 AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience). Essa restrição se deve a vários fatores, incluindo atrasos de produção relacionados à empresa, atrasos na remessa e necessidades não previstas específicas do país. Os países participantes e as economias do Mecanismo COVAX são particularmente afetados. A incerteza do suprimento futuro levou os países a revisar as implicações políticas e programáticas, pois o fornecimento da segunda dose da vacina dentro do esquema de 8 a 12 semanas recomendado pela OMS pode não ser viável em um futuro próximo. Este documento complementa as informações fornecidas em uma nota técnica intitulada “Considerações para otimizar a implantação de vacinas ChAdOx1-S [recombinantes] em uma situação de fornecimento limitado no tempo”¹ e fornece informações atualizadas relevantes para o fornecimento de uma segunda dose no atual contexto de fornecimento limitado. Embora não estejam atualmente disponíveis evidências definitivas, as considerações a seguir são baseadas na análise feita por especialistas das melhores evidências disponíveis e são projetadas para ajudar os países a tomarem decisões apoiadas por orientações anteriores da OMS¹.

Retrospectiva:

O esquema recomendado pela OMS para vacinas ChAdOx1-S [recombinantes] é de duas doses, administradas com 8 a 12 semanas de intervalo. Os dados dos ensaios clínicos de fase 3 mostram que a eficácia contra COVID-19 sintomática começa 22 dias após a primeira dose² e, posteriormente, é de cerca de 76% [IC 95% (intervalo de confiança) 59%-86%] entre os dias 22 e 90, antes da administração de uma segunda dose. Há diminuição mínima dos níveis de anticorpos de ligação no dia 90, o que é improvável que seja clinicamente significativo. Após a administração da segunda dose, a eficácia da vacina e os títulos de anticorpos são maiores em indivíduos que tiveram intervalo de reforço mais longo de 8-12 semanas em comparação com < 6 semanas. Nos vacinados com intervalo mais longo (8-12 semanas) entre a primeira dose e o reforço, a eficácia em > 14 dias após a segunda dose foi de 81% (IC 95% 60%-91%)³. Esses dados são consistentes com a evidência de que as respostas de imunidade humoral e celular são mais intensamente reforçadas com um intervalo mais longo entre as doses^{3,4}.

Estudos de efetividade da vacina pós-introdução (EV) corroboraram achados de ensaios clínicos e têm maior poder estatístico para avaliar desfechos de doença grave. No Reino Unido, nas primeiras 6-12 semanas após a primeira dose,

¹ Considerações para otimizar a implantação de vacinas ChAdOx1-S [recombinantes] em uma situação de fornecimento limitado no tempo. <https://www.who.int/publications/m/item/considerations-for-optimizing-deployment-of-astrazeneca-azd1222-and-sii-covishield-vaccines-in-a-time-limited-constrained-supply-situation>

² Documento de referência sobre a vacina AZD1222 contra COVID-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela AstraZeneca. 5 de março de 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-the-azd1222-vaccine-against-covid-19-developed-by-oxford-university-and-astrazeneca>

³ Voysey et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. The Lancet. 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)

⁴ Recomendações provisórias para o uso da vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra COVID-19 (vacina AstraZeneca COVID-19 AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience) 21 de abril de 2021 https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1

foram observadas reduções de mais de 80% (IC 95% 36%-95%) nas hospitalizações e mortes^{5,6,7,8}. Esses estudos observacionais indicam que a proteção contra doença grave proporcionada por uma única dose é robusta nessas 12 semanas.

Qual é a duração e extensão da proteção contra COVID-19 da primeira dose além de 12 semanas?

Há pouca informação sobre a proteção clínica com apenas uma dose além de 12 semanas. O ensaio clínico de fase 3 incluiu um número relativamente pequeno de indivíduos que receberam segunda dose além de 12 semanas. Os estudos de efetividade e observacionais dos programas nacionais de vacinação estão limitados a um intervalo entre as doses de não mais de 12 semanas neste momento. No entanto, os anticorpos de ligação contra a proteína da espícula da COVID-19 têm apenas um declínio lento ao longo de um período de seis meses³. Ainda não foi estabelecida uma correlação imunológica de proteção, mas os anticorpos persistem por pelo menos 26 semanas após a primeira dose, embora em um nível mais baixo em comparação com o nível máximo de anticorpos. Como as vacinas ChAdOx1-S [recombinantes] induzem uma resposta de células T e B, é provável que haja algum grau de proteção contra doença clínica conferida por uma única dose além de 12 semanas, em especial contra doença grave, definida como necessidade de hospitalização ou que provoque a morte. No entanto, não estão disponíveis atualmente dados para quantificar esse fato. Tanto as taxas de conversão sorológica quanto os títulos de anticorpos se mostram apenas ligeiramente mais baixos em adultos mais idosos após a administração de uma única dose, em comparação com adultos mais jovens.

Em uma situação de fornecimento limitado, qual é a evidência do uso de um produto de vacina diferente (se disponível) como segunda dose, para substituir a vacina ChAdOx1-S [recombinante]?

Como todas as vacinas contra COVID-19 atualmente autorizadas compreendem o mesmo alvo (proteína da espícula), seria de se esperar que uma vacina contra COVID-19 heteróloga (*mix and match*) como segunda dose aumentaria a resposta imune. Vários países (ou seja, Alemanha, França, Suécia, Finlândia, Dinamarca e Noruega) introduziram esquemas *mix and match* devido à introdução de restrições de idade para as vacinas ChAdOx1-S [recombinantes]. Essas restrições de idade foram introduzidas em alguns países para minimizar o risco muito baixo da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (STT) que tem sido observado⁹. Os dados sobre imunogenicidade e efetividade clínica dessa estratégia e desses regimes ainda não são conhecidos. Com base nos princípios imunológicos, seria de se esperar que ocorresse um aumento da resposta imune. Os dados sobre a segurança de programas mistos são preliminares, conforme descrito a seguir.

Estão atualmente disponíveis dados de apenas dois estudos sobre *mix and match* em preprint que envolvem a vacina ChAdOx1-S [recombinante] e a vacina Pfizer. O estudo do Reino Unido investiga o uso de duas doses da mesma vacina [vacina ChAdOx1-S (recombinante) ou vacina Pfizer BNT162b2] em comparação com uma mistura dessas duas vacinas; o estudo constatou que há aumento na reatogenicidade após a segunda dose, quando essas duas vacinas são administradas em um esquema misto. Os sintomas apresentados pelos participantes do estudo que receberam um esquema misto incluíram taxas aumentadas de febre, fadiga, calafrios e dores de cabeça quando comparados aos participantes que receberam a mesma vacina em ambas as doses¹⁰. Ainda não estão disponíveis os resultados de imu-

⁵ Lopez Bernal et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalizations and mortality in older adults in England. medRxiv. 2021.(preprint) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.21252652v1>

⁶ Hyams et al. Assessing the Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19 COVID-19 Vaccination in Prevention of Hospitalizations in Elderly and Frail Adults: A Single Centre Test Negative Case-Control Study. The Lancet. 2021. (preprint). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3796835

⁷ Vasileiou et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. The Lancet. 2021;397:1646-57.(preprint). [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00677-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00677-2/fulltext)

⁸ Vasileiou et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. The Lancet. 2021.(preprint). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264

⁹ Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) review of latest evidence of rare adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 Vaccine (Vaxzevria and Covishield) [https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield))

¹⁰ Shaw et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. The Lancet.2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6)

nogenicidade desse estudo. Também não estão disponíveis evidências da proteção proporcionada por esquemas *mix and match* que incluam a vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra infecção por SARS-CoV-2 e doença COVID-19. Dada a ausência de dados sobre imunogenicidade e o aumento na reatogenicidade ao se trocar a segunda dose da vacina ChAdOx1-S [recombinante] pela vacina Pfizer BNT162b2, os países são aconselhados a aguardar por dados de imunogenicidade favoráveis provenientes de estudos de intercambialidade antes de tomarem uma decisão sobre o uso desse esquema *mix and match*. Ainda não foram concluídos outros estudos sobre a combinação de outras vacinas com a vacina ChAdOx1-S [recombinante], em um esquema *mix and match*.

Qual seria o impacto do atraso da segunda dose da vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra variantes preocupação (VOC)?

Há evidências emergentes sobre a eficácia protetora da vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra VOCs. Os ensaios clínicos de fase 3 e estudos observacionais mostram que, no contexto da transmissão da B.1.1.7, a eficácia e a efetividade foram mantidas ou diminuíram apenas ligeiramente^{11,12,13}. Ainda não estão disponíveis dados em relação à P.1. Os dados sobre a efetividade da vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra a P.1.617.2 mostram que uma única dose fornece apenas proteção limitada contra essa VOC. Duas doses fornecem melhor proteção, apenas modestamente menor do que contra a variante B.1.1.7¹⁴. Estão disponíveis dados limitados sobre a eficácia contra a doença clínica para a variante B.1.351. Um único e pequeno ensaio sobre eficácia da África do Sul não mostrou eficácia estatisticamente significativa contra doença leve a moderada, mas não foi projetado para avaliar se a vacina ofereceria proteção contra doença grave¹⁵. Estão disponíveis dados bem limitados sobre a proteção contra VOCs após a administração de uma dose apenas, sendo insuficientes para permitir conclusões.

As evidências atuais sugerem que títulos de anticorpos mais altos estão associados à melhor proteção contra doença grave¹⁶. Além disso, há evidências que sugerem que níveis mais altos de anticorpos são necessários para neutralizar algumas VOCs¹⁷. Estudos sobre anticorpos após a imunização com a vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra B.1.351, P.1 e B.1.617 mostram que a atividade neutralizante é menor do que contra a cepa ancestral^{18,19,20}. Essa informação é relevante porque a vacinação de dose única resulta em títulos de anticorpos mais baixos. Não se sabe se isso se traduz em menor efetividade contra VOCs. É possível que a efetividade contra doença leve a moderada diminua, porém seja mais preservada contra doença grave, mas ainda não há dados disponíveis para orientar essa questão.

Conforme o fornecimento da vacina ChAdOx1-S [recombinante] se tornar disponível, qual é a evidência para se usar desse suprimento no fornecimento da segunda dose, ou usá-lo para aumentar ainda mais a cobertura com a primeira dose em nível populacional?

A resposta a essa pergunta depende de vários fatores: além das questões de desempenho da vacina descritas anteriormente, também precisam ser levados em conta as considerações específicas do país, como a gravidade da situação epidemiológica da COVID-19, o acesso aos serviços de saúde, o progresso na cobertura de vacinação das populações

-
- ¹¹ Emary K. et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397: 1351–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)
- ¹² Shah AS, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households. medRxiv [Preprint]. 2021. [Online] www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253275v1. DOI: 10.1101/2021.03.11.21253275.
- ¹³ Public Health England. COVID-19 vaccine surveillance report Week 20. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/988172/Vaccine_surveillance_report_-_week_20.pdf
- ¹⁴ Bernal Lopes J et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. 2021. (preprint) <https://khub.net/documents/135939561/430986542/Effectiveness+of+COVID-19+vaccines+against+the+B.1.617.2+variant.pdf/204c11a4-e02e-11f2-db19-b3664107ac42>
- ¹⁵ Madhi et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *The New England Journal of Medicine*. 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2102214>
- ¹⁶ Garcia-Beltran et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell*. 2021;184(2):479-488. <https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674%2820%2931685-8>
- ¹⁷ Garcia-Beltran et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*. 2021; 184:2372-83. [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(21\)00298-1.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(21)00298-1.pdf)
- ¹⁸ Dejnirattisai et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*. 2021;184:1-16. [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(21\)00428-1.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(21)00428-1.pdf)
- ¹⁹ Yadav et al. Neutralization potential of Covishield vaccinated individuals sera against B.1.617.1. bioRxiv (preprint). <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.12.443645v1.full.pdf>
- ²⁰ Zhou et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021;184(9):P2348- 2361 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037>

de alta prioridade (idosos, profissionais de saúde; ver Roteiro de Priorização da OMS²¹), a circulação de VOCs específicas, as questões programáticas e de comunicação. Mais detalhes são fornecidos no documento de orientação da OMS¹.

Com base em modelagem matemática^{22,23}, para uma vacina com características semelhantes às documentadas até o momento para a vacina ChAdOx1-S [recombinante] e presumindo proteção relativamente alta desde a primeira dose, é esperado maior impacto na saúde pública com o uso do suprimento disponível da vacina como primeira dose, a fim de aumentar a cobertura dos grupos de alta prioridade. **Em outras palavras, os países podem prevenir mais mortes e hospitalizações em nível populacional se mais pessoas dos grupos de maior prioridade (por exemplo, idosos e profissionais de saúde) forem vacinadas, mesmo com apenas uma dose, do que seria possível atingir se o suprimento de vacina existente fosse usado para a administração de uma segunda dose em um número menor de pessoas desses mesmos grupos. Para locais com circulação substancial de VOCs que demonstraram reduzir a efetividade de uma dose única, deve ser levada em consideração a importância de fornecer duas doses aos grupos mais vulneráveis.**

Se a circulação de VOCs resultar em eficácia substancialmente mais baixa de uma única dose em relação a duas doses, e/ou se a proteção clínica diminuir muito rapidamente, então a evidência de modelagem¹⁶ apoia a priorização da aplicação da segunda dose para os grupos de alta prioridade em lugar do fornecimento de uma única dose para todos os adultos. Essa observação pode ser atualizada no futuro com base em evidências emergentes sobre a efetividade da vacina, a duração da proteção e a modelagem em vários países.

Se a vacina ChAdOx1-S [recombinante] for administrada mais de 12 semanas após a primeira dose, a série de vacinação precisa ser reiniciada?

Se a segunda dose for administrada com atraso substancial além do intervalo recomendado de 8-12 semanas, não há necessidade de reiniciar um esquema completo de vacinação. Dados não publicados mostram uma forte resposta anamnésica, mesmo após um intervalo entre as doses de seis meses, indicando que a primeira dose fornece um priming imunológico robusto.

Agradecimentos

Esta nota técnica foi desenvolvida pelo secretariado da OMS e revisada pelos membros do [Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização \(SAGE\)](#) e do [grupo de trabalho do SAGE sobre vacinas contra COVID-19](#). Esta não é uma recomendação oficial de política da OMS.

Fonte de financiamento

Os membros do SAGE e os membros do grupo de trabalho SAGE não recebem qualquer remuneração da Organização por nenhum trabalho relacionado ao SAGE. O secretariado SAGE é financiado por contribuições básicas para a OMS.

© Organização Pan-Americana da Saúde 2021.

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0067

²¹ Roteiro do SAGE da OMS para priorização do uso de vacinas contra COVID-19 no contexto de fornecimento limitado. sexta-feira, 13 de novembro de 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>

²² Hill EM and Keeling MJ. Comparison between one and two dose SARS-CoV-2 vaccine prioritisation for a fixed number of vaccine doses. 2021. Medrxiv (preprint) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.31.20249099v4>

²³ Matrajt L et al. Optimizing vaccine allocation for COVID-19 vaccines: potential role of single-dose vaccination medrxiv (preprint) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.15.21253542v1.full>