

Recomendações provisórias para o uso da vacina Moderna mRNA-1273 contra COVID-19

Orientação provisória

Primeira publicação em 25 de janeiro de 2021

Atualização em 15 de junho de 2021

Atualização em 19 de novembro de 2021



OPAS

Retrospectiva

Esta orientação provisória foi desenvolvida com base na recomendação emitida pelo Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas (SAGE) em imunização em sua reunião extraordinária de 21 de janeiro de 2021(1), e atualizada durante sua reunião extraordinária de 27 de maio de 2021(2), sendo novamente atualizada em 19 de novembro de 2021.

Foram coletadas as declarações de interesses de todos os colaboradores externos, sendo elas avaliadas quanto a quaisquer conflitos de interesse. O resumo dos interesses relatados pode ser encontrado no [site da reunião do SAGE](#) e no [site do Grupo de Trabalho do SAGE](#).

Esta orientação é baseada na evidência resumida no documento de referência sobre a vacina Moderna mRNA-1273 contra COVID-19 (3).

Os [anexos](#) (4) que incluem tabelas GRADE e evidências para recomendações (ETR) também foram atualizados para refletir as recomendações atualizadas.

Todos os documentos da lista de referências estão disponíveis no site SAGE COVID-19: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

Estas recomendações provisórias se referem à vacina mRNA-1273, fabricada pela Moderna. A vacina também é conhecida como vacina Moderna contra COVID-19. Em alguns países, a vacina é conhecida pelo nome comercial “Spikevax”. No texto subsequente, a vacina será denominada mRNA-1273.

Em 30 de abril de 2021, a mRNA-1273 recebeu a Lista de Uso de Emergência da OMS (EUL).

Métodos

O SAGE aplica os princípios da medicina baseada em evidências e estabeleceu um processo metodológico completo para emitir ou atualizar recomendações (5). Especificamente para vacinas contra a COVID-19, uma descrição detalhada dos processos metodológicos pode ser encontrada no esquema de evidências do SAGE para vacinas contra a COVID-19 (6). Esse esquema contém orientações sobre como levar em consideração os dados provenientes de ensaios clínicos em apoio à emissão de recomendações baseadas em evidências específicas para vacinas.

Objetivo e estratégia para o uso da vacina Moderna mRNA-1273 contra a COVID-19

A pandemia da COVID-19 causou morbidade e mortalidade significativas em todo o mundo, bem como importantes perturbações sociais, educacionais e econômicas. Há uma necessidade global urgente de vacinas efetivas e seguras, e de disponibilizá-las em escala e de forma equitativa em todos os países.

Como um suprimento suficiente de vacina não estará imediatamente disponível para imunizar todos os que poderiam se beneficiar dela, recomenda-se aos países usarem o Roteiro de Priorização da OMS (7) e o Esquema de Valores da OMS (8) como orientação para priorizar os grupos-alvo.

Enquanto os suprimentos de vacina forem muito limitados (estágio I do Mapa de Priorização da OMS), em locais com transmissão comunitária, o Mapa recomenda que seja dada prioridade inicialmente aos trabalhadores da saúde em alto risco, e idosos com e sem comorbidades. À medida que mais vacinas se tornarem disponíveis, devem ser vacinados grupos de prioridade adicionais conforme descrito no Mapa de Priorização da OMS (7), levando em consideração os dados epidemiológicos nacionais e outras considerações relevantes. Além disso, por uma questão de equidade global, enquanto muitas partes do mundo enfrentam escassez extrema de vacinas, a OMS recomenda que os países que alcançaram alta cobertura vacinal nas populações de alto risco priorizem o compartilhamento global de vacina contra COVID-19 de preferência por meio do COVAX antes de proceder à vacinação de crianças e de adolescentes com baixo risco de doença grave. A OMS está desenvolvendo um roteiro para doses de reforço.

Desempenho da vacina

Os resultados iniciais de ensaios de fase 3 em pessoas com 18 anos ou mais mostraram eficácia contra qualquer gravidade de COVID-19 de 94% (9). Após um acompanhamento mediano de 5,3 meses no final da fase cega do ensaio, a eficácia da vacina na prevenção de COVID-19 foi de 93% [intervalo de confiança de 95% (IC), 91% a 95%], na prevenção de doença grave de 98% (IC de 95%, 93% a 100%), e na prevenção de infecção assintomática 63% (IC de 95%, 57% a 69%) (10). Os níveis de anticorpos diminuíram, mas permaneceram elevados durante todo esse período, mas o título médio geométrico foi menor naqueles com 56 anos de idade e mais idosos do que nos participantes do ensaio com idade entre 18-55 anos (11).

O ensaio de fase 3 foi conduzido antes que a variante Delta do vírus se tornasse globalmente dominante. Um estudo observacional pós-introdução em 3.689 adultos com idade \geq 18 anos que foram hospitalizados nos EUA no período de 11 de março a 15 de agosto de 2021, que incluiu o aumento da variante Delta, mostrou efetividade da vacina contra hospitalizações de 93% [intervalo de confiança de 95% (CI) = 91% a 95%] (12). A efetividade da vacina contra infecção leve em profissionais de saúde foi de 91% (IC 95%: 81% a 96%) durante os meses que precederam o surgimento da variante Delta e diminuiu para 66% (IC de 95%: 26% a 84%) quando a variante Delta se tornou a cepa de vírus predominante, o que pode refletir a diminuição da imunidade ou da efetividade reduzida por causa da prevalência da variante Delta, ou ambas (13).

Crianças e adolescentes: em um ensaio de fase 2/3 da mRNA-1273 em adolescentes de 12-17 anos (2.489 vacinados e 1.243 que receberam placebo) mostrou que a vacina foi bem tolerada, imunogênica e eficaz, levando a uma extensão da indicação de idade anterior de 18 anos para 12 anos em alguns países (14). Os casos de COVID-19 sintomática foram poucos no ensaio, mas a eficácia da vacina usando uma definição de caso modificada foi de 93% (IC de 95%: 48% a 100%). Os perfis de imunogenicidade e reatogenicidade foram semelhantes aos anteriormente mostrados em adultos jovens (14).

Um estudo de fase 2 da vacina em crianças de 6 meses a 11 anos foi recentemente concluído, mas os resultados ainda não foram publicados.

Em avaliações recentes da persistência de anticorpos seis a oito meses após a conclusão da série primária de duas doses, observou-se que os títulos de neutralização contra variantes de preocupação (VoCs) incluindo as variantes Beta, Gama e Delta foram seis a sete vezes mais baixos em comparação com aqueles observados um mês após a dose 2. (15) A diminuição dos títulos de anticorpos contra VoCs é particularmente preocupante, pois os títulos de anticorpos de pico após a dose 2 foram menores do que aqueles da cepa original, resultando em um aumento na proporção de indivíduos com títulos de anticorpos abaixo do limite de detecção dos ensaios.

A administração de uma dose de reforço de 50 μ g pelo menos seis meses após a série primária da mRNA-1273 (incluindo os dados agrupados de vacinados das séries primárias de 50 e 100 μ g) aumentou os títulos de anticorpos neutralizantes em 15 vezes um mês após a vacinação em comparação com os níveis pré-reforço. A reatogenicidade e o perfil de eventos adversos observados após o reforço em P201B foram geralmente semelhantes aos observados após a dose 2 do esquema inicial de duas doses em P301, o que sugere não haver nenhuma potencialização da reatogenicidade ou quaisquer novos sinais de segurança decorrentes da administração de uma terceira dose. Não há dados de eficácia ou efetividade disponíveis para avaliar o impacto de uma terceira dose.

Uso pretendido

Pessoas com 12 anos ou mais (consulte o Roteiro de Priorização da OMS (16)).

Administração

O esquema recomendado é de duas doses (100 µg, 0,5 ml cada) administradas por via intramuscular no músculo deltoide. Se a segunda dose for administrada inadvertidamente menos de 28 dias (4 semanas) após a primeira, a dose não precisa ser repetida. Se a administração da segunda dose for inadvertidamente adiada, ela deve ser administrada o mais rápido possível depois disso, de acordo com as instruções do fabricante.

Considerações para adiar a segunda dose em locais com fornecimento limitado de vacina

Muitos países enfrentam graves restrições no fornecimento de vacinas, combinadas com uma alta carga da doença. Alguns países, portanto, cogitaram adiar a administração da segunda dose para permitir uma cobertura inicial mais alta. No ensaio de fase 3, houve proteção contra COVID-19 por cerca de 14 dias após uma dose única; no entanto, não há informações suficientes no estudo sobre a proteção de longo prazo além de 28 dias após uma única dose, já que a maioria dos participantes do estudo recebeu duas doses. É importante notar que as respostas de anticorpos neutralizantes são modestas após a primeira dose e aumentam substancialmente após a segunda dose.

Alguns países escolheram um intervalo entre as doses das vacinas de mRNA de até 16 semanas. Com base em estudos de efetividade da vacina pós-introdução, foi observada persistência da efetividade pós-dose 1 por até 16 semanas antes do surgimento da variante Delta (17). Outros estudos pós-introdução mostraram efetividade semelhante de uma dose contra infecção pela variante Alfa, mas menor efetividade contra infecção pela variante Delta.

Os países devem levar em consideração os seguintes fatores ao cogitar o adiamento da segunda dose. Durante um período inicial de fornecimento limitado de vacina, a priorização da distribuição das primeiras doses da vacina para o maior número possível de indivíduos altamente vulneráveis evitará mais mortes do que a cobertura de menos pessoas com duas doses – desde que a efetividade de uma única dose contra mortalidade por COVID-19 seja pelo menos metade daquela de duas doses e não se reduza abaixo desse nível antes do recebimento da segunda dose. O intervalo ideal antes da administração das segundas doses depende não apenas da efetividade e do declínio da vacina, mas também da cobertura vacinal da população, das projeções de abastecimento, da imunidade adquirida naturalmente preexistente e dos planos de priorização de vacinas específicos de cada país (18-21). Para locais com circulação substancial de variantes de preocupação que demonstraram reduzir a efetividade da dose única, deve ser levada em conta a importância de fornecer duas doses aos grupos mais vulneráveis.

Em conclusão, nos países que ainda não alcançaram altas taxas de cobertura vacinal nos grupos de alto uso prioritário que estão tendo alta incidência de casos de COVID-19 combinados com restrições no fornecimento da vacina, a OMS recomenda que esses países se concentrem em alcançar uma alta cobertura da primeira dose nos grupos de alta prioridade, estendendo o intervalo entre as doses até 12 semanas.

Doses adicionais para a série primária

Podem ser necessárias doses adicionais de uma vacina como parte de uma série primária estendida em populações-alvo nas quais a resposta imune após a série primária padrão for considerada provavelmente insuficiente. Evidências emergentes sugerem que indivíduos imunocomprometidos apresentam resposta imunológica mais baixa após uma série primária padrão em comparação com indivíduos não imunocomprometidos. Portanto, para pessoas imunocomprometidas que receberam uma série primária padrão de duas doses da mRNA-1273, a OMS recomenda uma dose adicional, ver “Pessoas imunocomprometidas” a seguir.

O benefício de uma dose adicional foi amplamente avaliado com respeito à imunogenicidade usando-se o mesmo produto de vacina das duas primeiras doses (doses homólogas) (22). O conselho em relação à dose adicional ser de uma vacina homóloga ou heteróloga será atualizado assim que mais dados estiverem disponíveis.

Em situações de interrupção do fornecimento da vacina usada na série primária, ou nos países com acesso a vacinas contra COVID-19 de outra plataforma vacinal que tenham recebido a lista de uso de emergência da OMS, uma terceira dose heteróloga pode ser cogitada para os que necessitarem de uma dose adicional na série primária de vacinação.

Doses de reforço

São administradas doses de reforço a uma população vacinada que tiver completado uma *série primária de vacinação* quando, com o tempo, a imunidade e a proteção clínica vierem a cair abaixo da taxa considerada suficiente naquela população. O objetivo da dose de reforço é restaurar a efetividade da vacina a partir de uma considerada não mais suficiente.

A necessidade e o momento ideal para a dose de reforço (homóloga, heteróloga ou adaptada para uma variante) em indivíduos não imunocomprometidos estão atualmente sendo avaliados.

Intercambialidade com outras vacinas

Atualmente, é recomendado que o mesmo produto seja usado em ambas as doses. Se produtos de vacinas contra COVID-19 diferentes forem administrados nas duas doses da série primária de vacinação, nenhuma dose adicional de nenhuma das vacinas, seja ela homóloga ou heteróloga, é recomendada neste momento.

Há estudos em andamento com relação à intercambialidade desta vacina com outras plataformas de vacina contra COVID-19 na série primária ou como dose de reforço. As evidências disponíveis até o momento indicam que os indivíduos que recebem uma primeira dose de vacina ChAdOx1-S (recombinante) seguida por uma vacina de mRNA geram níveis semelhantes de anticorpos neutralizantes e respostas imunes mediadas por células T em comparação com aqueles que recebem duas doses de vacinas de mRNA, e essas respostas são superiores aos de indivíduos que recebem duas doses da vacina ChAdOx1-S (recombinante) (20). A ordem das vacinas administradas afetou os níveis de resposta imune, sendo que uma primeira dose da vacina de mRNA seguida pela vacina ChAdOx1-S (recombinante) se mostrou menos imunogênica em comparação com uma primeira dose da vacina ChAdOx1-S (recombinante) seguida por uma vacina de mRNA.

Em situações de interrupção do fornecimento da vacina utilizada na primeira dose, pode-se cogitar uma segunda dose heteróloga. As recomendações serão atualizadas à medida que mais informações forem disponibilizadas sobre a intercambialidade entre produtos e plataformas de vacinas.

Coadministração com vacinas inativadas contra gripe

As evidências sobre a coadministração da vacina mRNA-1273 com a vacina inativada contra gripe sugerem que nem os eventos adversos e a reatogenicidade nem a imunogenicidade aumentam como resultado da coadministração (23). A vacina mRNA-1273 pode ser coadministrada com vacinas inativadas contra gripe. As injeções devem ser aplicadas em braços diferentes quando as duas vacinas forem administradas na mesma consulta. Recomenda-se monitorização contínua de farmacovigilância.

Coadministração com vacinas diferentes das vacinas inativadas contra gripe

Não há dados de coadministração disponíveis para outras vacinas vivas ou inativadas. Deve haver um intervalo mínimo de 14 dias entre a administração desta vacina e qualquer outra vacina exceto a vacina contra gripe. Essa recomendação será atualizada à medida que dados sobre a coadministração com outras vacinas, inclusive vacinas vivas, estiverem disponíveis.

Contraindicações

Uma história de anafilaxia a qualquer componente da vacina é uma contraindicação à vacinação. Se ocorrer anafilaxia após a primeira dose, não deve ser administrada uma segunda dose.

Precauções

Uma história de anafilaxia a qualquer outra vacina ou terapia injetável (ou seja, vacinas ou terapias por via intramuscular, intravenosa ou subcutânea) é considerada uma precaução, mas não uma contraindicação à vacinação. Para essas pessoas, uma avaliação de risco deve ser conduzida por um profissional de saúde. Ainda é incerto se existe um maior risco de anafilaxia, mas deve ser dado aconselhamento sobre os possíveis riscos de anafilaxia, os quais devem ser ponderados em relação aos benefícios da vacinação. Essas pessoas devem ser observadas por 30 minutos após a vacinação em estabelecimentos de saúde em que a anafilaxia possa ser tratada imediatamente.

Em geral, as pessoas com reação alérgica não anafilática imediata à primeira dose [como urticária, angioedema ou sintomas respiratórios sem quaisquer outros sintomas (tosse, chiado, estridor), que ocorram dentro de quatro horas após a administração] não devem receber doses adicionais, a menos que isso seja recomendado após revisão por um profissional de saúde com experiência especializada. No entanto, sujeito à avaliação individual de risco-benefício, a vacina mRNA-1273 pode ser administrada sob rigorosa supervisão médica, se for a única opção disponível para pessoas com alto risco de COVID-19 grave.

Como um pequeno número de reações anafiláticas também foi relatado em vacinados sem história de anafilaxia, a OMS recomenda que a mRNA-1273 seja administrada apenas em locais onde a anafilaxia possa ser tratada. Até que mais dados e informações estejam disponíveis com relação à anafilaxia após vacinação com mRNA-1273, todos os vacinados devem ser observados por, pelo menos, 15 minutos após a vacinação.

As rolhas dos frascos não são fabricadas com látex de borracha natural, e não há contraindicação ou precaução de vacinação para pessoas com alergia ao látex. Além disso, como a mRNA-1273 não contém ovos ou gelatina, não há contraindicação ou precaução de vacinação para pessoas com alergia a quaisquer substâncias alimentícias.

Um sinal muito raro de miocardite/pericardite foi relatado com a vacina mRNA-1273. A evidência atual sugere uma provável associação causal entre miocardite e mRNA-1273. Ainda precisam ser avaliadas mais informações sobre o risco.

Em outubro de 2021, o subcomitê COVID-19 do Comitê Consultivo Global sobre Segurança de Vacinas (GACVS) concluiu que as vacinas de mRNA contra COVID-19 têm benefícios claros em todas as faixas etárias na redução de hospitalizações e mortes devido a COVID-19. Os países devem considerar os benefícios individuais e populacionais da imunização relevantes para seu contexto epidemiológico e social ao desenvolver suas políticas e programas de imunização COVID-19.

Os indivíduos vacinados devem ser instruídos a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas indicativos de miocardite ou pericardite, tais como dor torácica persistente e de início recente, falta de ar ou palpitações após a vacinação. É importante descartar outras causas em potencial de miocardite e pericardite, incluindo infecção por COVID-19 e outras etiologias virais.

Em qualquer pessoa com doença febril aguda (temperatura corpórea acima de 38,5°C) a vacinação deve ser adiada até que ela esteja afebril.

Vacinação de populações específicas

Populações para as quais estão disponíveis dados de apoio de ensaios clínicos de fase 2/3

Idosos

O risco de COVID-19 grave e morte aumenta acentuadamente com a idade. Os dados dos ensaios de fase 3 indicam que a eficácia e a segurança da vacina são comparáveis em todas as faixas etárias (acima de 18 anos). Estudos de efetividade da vacina pós-introdução mostraram alta efetividade e bons perfis de segurança em idosos. A vacinação é recomendada para pessoas idosas sem um limite máximo de idade.

Pessoas com comorbidades

Certas comorbidades foram identificadas como passíveis de aumentar o risco de doença COVID-19 grave e morte. Os ensaios clínicos de fase 3 demonstraram que a vacina tem perfis de segurança e de eficácia semelhantes em pessoas com várias comorbidades, incluindo aquelas que as colocam em maior risco de ter COVID-19 grave. As comorbidades estudadas no ensaio clínico de fase 3 incluem doença pulmonar crônica, doença cardíaca importante, obesidade grave, diabetes, doença hepática e infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). A vacinação é recomendada para pessoas com essas comorbidades, que foram identificadas como passíveis de ter maior risco de COVID-19 grave, em linha com o Roteiro de Priorização da OMS.

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos

Nas crianças e adolescentes, a COVID-19 raramente é grave. As evidências sugerem que os adolescentes, particularmente os adolescentes mais velhos, quando infectados, têm tanta probabilidade de transmitir o SARS-CoV-2 quanto os adultos. A OMS recomenda que os países somente cogitem o uso da mRNA-1273 em crianças de 12 a 17 anos quando uma alta cobertura vacinal com duas doses for alcançada nos grupos de alto uso prioritário, conforme identificado no Roteiro de Priorização da OMS.

Os adolescentes de 12 a 17 anos de idade com comorbidades que as colocam em risco significativamente maior de doença COVID-19 grave, juntamente a outros grupos de alto risco, podem receber a vacinação.

Atualmente, não existem dados de eficácia ou segurança para crianças ou adolescentes com idade inferior a 12 anos. Até que tais dados estejam disponíveis, indivíduos com menos de 12 anos de idade não devem ser rotineiramente vacinados.

Populações para as quais há dados limitados ou não há nenhum dado de ensaios clínicos de fase 3

Gestantes

Gestantes com COVID-19 apresentam maior risco de desenvolver doença grave, com risco aumentado de admissão na unidade de terapia intensiva e ventilação invasiva, em comparação com mulheres não grávidas em idade reprodutiva. A COVID-19 na gravidez também está associada a um risco aumentado de parto prematuro e de recém-nascidos que exigem cuidados intensivos neonatais. Também pode estar associada a um risco aumentado de mortalidade materna (24-26). Gestantes idosas (com 35 anos ou mais), ou com alto índice de massa corporal, ou com uma comorbidade existente, como diabetes ou hipertensão, correm um risco particularmente alto de desfechos graves decorrentes da COVID-19.

Estudos de toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento (DART) da mRNA-1273 não mostraram efeitos prejudiciais em fêmeas grávidas de animais e seus descendentes. Os dados de ensaios clínicos sobre segurança e imunogenicidade na gravidez são limitados. No entanto, um corpo crescente de dados de farmacovigilância da vacina pós-introdução não identificou nenhum problema agudo de segurança, com desfechos obstétricos, incluindo aborto espontâneo, e desfechos neonatais semelhantes às taxas esperadas relatadas (27-29). Com base na experiência anterior com o uso de outra vacina na gravidez, espera-se que a efetividade da mRNA-1273 em gestantes seja comparável à observada em mulheres não grávidas de idade semelhante. Dados de pequenos estudos demonstraram que as vacinas de mRNA contra COVID-19 são imunogênicas em gestantes e que os anticorpos produzidos pela vacina são transportados para o sangue do cordão umbilical e o leite materno, sugerindo possível proteção neonatal e materna (30, 31).

Dadas as consequências adversas da COVID-19 durante a gravidez e os dados crescentes que apoiam um perfil de segurança favorável da mRNA-1273 na gravidez, a OMS recomenda o uso da mRNA-1273 em gestantes.

As gestantes devem ser informadas de que podem receber a vacina e obter informações sobre os maiores riscos da COVID-19 na gravidez, os prováveis benefícios da vacinação e as limitações atuais dos dados de segurança. A OMS não recomenda teste de gravidez antes da vacinação. A OMS não recomenda adiar ou interromper a gravidez por causa da vacinação.

Lactantes

A amamentação oferece benefícios substanciais à saúde para as lactantes e seus filhos amamentados. Prevê-se que a efetividade da vacina seja semelhante em lactantes e outros adultos. Não há dados disponíveis sobre os benefícios e riscos em potencial da vacina para crianças amamentadas. No entanto, como a vacina mRNA-1273 não é uma vacina de vírus vivo, e o mRNA não entra no núcleo da célula e se degrada rapidamente, é biológica e clinicamente improvável que represente um risco para a criança que é amamentada. Vários pequenos estudos mostram que os anticorpos elicitados pela vacina de mRNA são encontrados no leite materno, o que pode ajudar a proteger os bebês que são amamentados. Com base nessas considerações, a OMS recomenda o uso da mRNA-1273 em mulheres lactantes como em outras mulheres adultas que não amamentam. A OMS não recomenda interromper a amamentação por causa da vacinação.

Pessoas moderada e gravemente imunocomprometidas, incluindo pessoas com HIV com contagem de células CD4 < 200 células/μl

As pessoas moderada e gravemente imunocomprometidas (ICPs) estão em maior risco de COVID-19 grave, independentemente da idade, embora o aumento da idade continue a ser um cofator importante. Para fins desta recomendação provisória, as pessoas moderada e gravemente imunocomprometidas incluem aquelas com câncer ativo, receptores de transplante, com imunodeficiência e sob tratamento ativo com imunossuppressores. Isso também inclui pessoas com HIV com uma contagem atual de células CD4 < 200 células/μl, com evidência de uma infecção oportunista, sem tratamento para HIV e/ou com uma carga viral detectável (ou seja, doença por HIV avançada)¹. Para mais detalhes, ver (22).

Os dados disponíveis sobre produtos de vacina contra COVID-19 na EUL da OMS sugerem que a efetividade e a imunogenicidade da vacina são menores em ICPs em comparação com pessoas sem condições imunocomprometedoras (22). As evidências emergentes sugerem que uma dose adicional incluída em uma série primária estendida aumenta as respostas imunológicas em ICPs (32). Os dados de reatogenicidade de uma (terceira) dose adicional administrada a ICPs, quando relatados, foram geralmente semelhantes aos observados na série primária padrão da vacina que está sendo administrada. Dado o risco significativo de COVID-19 grave para ICPs, caso sejam infectados, a OMS considera que os benefícios de uma (terceira) dose adicional em uma série primária estendida superam os riscos com base nos dados disponíveis, embora seja necessário monitoramento de segurança adicional.

A OMS recomenda uma série primária estendida, incluindo uma (terceira) dose adicional (100 μg) para ICPs.

A evidência disponível (22) sugere que uma (terceira) dose adicional deve ser dada 1-3 meses após a segunda dose da série primária padrão, a fim de aumentar a proteção o mais rápido possível em ICPs. O momento mais apropriado para a dose adicional pode variar dependendo da situação epidemiológica e da extensão e do momento da terapia imunossupressora e da evolução da doença, devendo ser discutido com o médico assistente.

Devem ser fornecidas informações e, quando possível, aconselhamento sobre as limitações em torno dos dados sobre a administração de uma dose adicional para ICPs para orientar a avaliação de risco-benefício individual.

Dado que a proteção pode permanecer inadequada em uma parte das pessoas imunocomprometidas, mesmo após a administração de uma dose adicional, a OMS recomenda ainda que os contatos próximos (em particular os cuidadores) desses indivíduos devem ser vacinados se elegíveis (de acordo com os produtos de vacinas específicos que receberam EUL). É preciso também que haja medidas sociais e de saúde pública adicionais em nível da família para proteger as pessoas imunocomprometidas, dependendo das circunstâncias epidêmicas locais.

Pessoas com HIV sob terapia antirretroviral (TARV) que estejam estáveis

As pessoas com HIV podem ter maior risco de COVID-19 grave. Entre os participantes dos ensaios clínicos de fase 3 com HIV bem controlado, não houve diferenças relatadas nos sinais de segurança. As pessoas HIV-positivas que estiverem bem controladas com terapia antirretroviral altamente ativa e fizerem parte de um grupo recomendado para vacinação podem ser vacinadas. Os dados disponíveis sobre a administração da vacina são atualmente insuficientes para permitir a avaliação da eficácia ou a segurança da vacina em pessoas com HIV que não estejam bem controladas com a terapia. É possível que a resposta imune à vacina seja reduzida, o que pode alterar sua efetividade. Nesse ínterim, dado que a vacina não é um vírus vivo, as pessoas com HIV que fazem parte de um grupo recomendado para vacinação podem ser vacinadas. Devem ser fornecidas informações e, quando possível, aconselhamento sobre a segurança da vacina e perfis de eficácia em pessoas imunocomprometidas para orientar a avaliação individual de risco-benefício. Não é necessário realizar exames para infecção pelo HIV antes da administração da vacina.

¹ **Câncer ativo:** tratamento imunossupressor ativo para tumor sólido ou malignidade hematológica (incluindo leucemia, linfoma e mieloma), ou dentro de 12 meses após o término desse tratamento. **Transplantados:** recebimento de transplante de órgão sólido e realização de terapia imunossupressora; recebimento de transplante de células-tronco (dentro de dois anos após o transplante ou recebendo terapia imunossupressora). **Imunodeficiência:** imunodeficiência primária severa; diálise crônica. **HIV** com contagem atual de CD4 < 200 células/μl e/ou sem supressão viral. **Imunossuppressores:** tratamento ativo que causa imunossupressão significativa (incluindo corticosteroides em altas doses), agentes alquilantes, antimetabólitos, medicamentos imunossuppressores relacionados a transplantes, agentes quimioterápicos para câncer, bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) e outros medicamentos significativamente imunossuppressores ou quimioterapia ou radioterapia imunossupressora nos seis meses anteriores.

Pessoas que já tiveram infecção por SARS-CoV-2

Deve ser oferecida vacinação independentemente de haver história pregressa de infecção sintomática ou assintomática por SARS-CoV-2. Não é recomendado realizar um teste viral ou sorológico para infecção prévia com o propósito de tomada de decisão sobre a vacinação. Os dados disponíveis das análises conjuntas indicam que a vacina é segura em pessoas com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2. Os dados atualmente disponíveis indicam que é incomum haver reinfeção sintomática dentro de seis meses após uma infecção inicial. Não se conhece ainda o intervalo ideal entre a infecção natural e a vacinação. A infecção prévia por SARS-CoV-2 foi associada a um risco estatístico e significativamente menor de infecção de escape entre indivíduos que receberam a vacina mRNA-1273 no Catar entre 21 de dezembro de 2020 e 19 de setembro de 2021 (33). Dado o fornecimento limitado de vacina, as pessoas com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR podem decidir adiar a vacinação por seis meses. No entanto, dados emergentes indicam que a infecções de escape da imunidade ocorrem em locais onde estejam circulando variantes de preocupação. Nesses locais, é aconselhável a imunização precoce após a infecção, por exemplo, dentro de 90 dias. Quando mais dados sobre a duração da imunidade após a infecção natural estiverem disponíveis, a duração desse período de tempo pode ser revisada.

Pessoas com COVID-19 aguda atual

As pessoas com COVID-19 aguda confirmada por PCR, inclusive as que estão no período entre as doses, não devem ser vacinadas até que se recuperem da doença aguda, e até que os critérios para a interrupção do isolamento sejam cumpridos. Não se conhece ainda o intervalo ideal entre a infecção natural e a vacinação.

Pessoas que receberam anteriormente terapia passiva de anticorpos para COVID-19

Atualmente, não existem dados sobre a segurança ou a eficácia da vacinação em pessoas que receberam anticorpos monoclonais ou plasma convalescente como parte do tratamento para COVID-19. Portanto, como medida de precaução, a vacinação deve ser adiada por pelo menos 90 dias para evitar a interferência do tratamento com anticorpos nas respostas imunes induzidas pela vacina.

Situações especiais

As pessoas que se encontram em locais como campos de refugiados e de detenção, prisões, favelas e outros locais com alta densidade populacional, onde não seja possível implementar o distanciamento físico, devem ser priorizadas para vacinação, conforme descrito no Roteiro de Priorização da OMS (7), levando em consideração os dados epidemiológicos nacionais, o fornecimento de vacinas e outras considerações relevantes.

Conforme observado no Roteiro de Priorização da OMS, os programas nacionais devem dar atenção especial aos grupos desproporcionalmente afetados pela COVID-19 ou que enfrentam iniquidades em saúde como resultado de iniquidades sociais ou estruturais. Esses grupos devem ser identificados, as barreiras à vacinação devem ser abordadas, e devem ser desenvolvidos programas para permitir o acesso equitativo às vacinas.

Outras considerações

Variantes do SARS-CoV-2

Os vírus SARS-CoV-2 passam por evolução. As variantes de preocupação (VOC) podem ter maior transmissibilidade, gravidade da doença, risco de reinfeção ou uma mudança na composição do antígeno, resultando em menor efetividade da vacina. Há necessidade premente de uma abordagem coordenada para vigilância e avaliação das variantes e seu impacto em potencial na efetividade das vacinas. A OMS vai continuar a monitorar a situação; e à medida que novos dados estiverem disponíveis, as recomendações serão devidamente atualizadas.

Testes de SARS-CoV-2

O recebimento prévio da vacina não afetará os resultados de testes de amplificação de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 ou de testes de antígeno para diagnóstico de infecção aguda/atual por SARS-CoV-2. No entanto, é importante observar que os testes

de anticorpos atualmente disponíveis para SARS-CoV-2 avaliam os níveis de IgM e/ou IgG contra a proteína da espícula ou do nucleocapsídeo do vírus. A vacina contém mRNA que codifica a proteína da espícula; portanto, o resultado positivo de um teste de IgM ou IgG contra a proteína da espícula viral pode indicar infecção prévia ou vacinação anterior. Para avaliar evidências de infecção prévia em um indivíduo que recebeu a mRNA-1273, deve ser usado um teste que avalie especificamente IgM ou IgG contra a proteína do nucleocapsídeo. Um resultado positivo em um teste baseado na proteína do nucleocapsídeo indica infecção prévia. O teste de anticorpos não é atualmente recomendado para avaliar a imunidade à COVID-19 após a vacinação com mRNA-1273.

Papel das vacinas entre outras medidas preventivas

Como ainda não há nenhuma evidência de um efeito da vacina na transmissão, as intervenções não farmacêuticas devem continuar, incluindo o uso de máscaras faciais, distanciamento físico, lavagem das mãos e outras medidas baseadas na epidemiologia do SARS-CoV-2 em locais específicos. A recomendação governamental sobre intervenções não farmacêuticas deve continuar a ser seguida pelas pessoas vacinadas, bem como por aqueles que ainda não foram vacinados. Esse conselho será atualizado conforme as informações sobre o impacto da vacinação na transmissão do vírus e na proteção indireta na comunidade forem avaliadas.

Devem ser elaboradas estratégias dos países relacionadas ao controle da COVID-19 para facilitar a participação das crianças na educação e em outros aspectos da vida social (34).

Envolvimento da comunidade e comunicação efetiva

O envolvimento da comunidade e a comunicação efetiva (incluindo a comunicação de risco) são essenciais para o sucesso dos programas de vacinação contra COVID-19. As decisões de priorização devem ser feitas por meio de processos transparentes baseados em valores compartilhados, nas melhores evidências científicas disponíveis e na representação e contribuição adequadas das partes afetadas. Além disso, a comunicação sobre o mecanismo de ação das vacinas de mRNA e os dados de eficácia e de segurança provenientes de ensaios clínicos e estudos pós-comercialização precisam ser reforçados. As estratégias devem incluir: (i) comunicações culturalmente aceitáveis e linguisticamente acessíveis sobre a vacinação contra a COVID-19 disponibilizadas de forma gratuita; (ii) engajamento comunitário ativo e envolvimento de líderes de opinião e vozes confiáveis da comunidade para melhorar a conscientização e a compreensão dessas comunicações, e (iii) inclusão de opiniões de diversas partes interessadas e afetadas na tomada de decisões. Esses esforços são especialmente importantes em subpopulações que não estejam familiarizadas com os sistemas de saúde e imunização ou que não confiem neles.

Logística da vacinação

A mRNA-1273 é fornecida como uma suspensão congelada entre -25°C a 15°C, em um frasco multidose, contendo dez doses. A vacina deve ser descongelada antes da administração. Após o descongelamento, dez doses (de 0,5 ml cada) podem ser retiradas de cada frasco. Os frascos podem ser armazenados refrigerados entre 2°C e 8°C por até 31 dias antes da retirada da primeira dose. Após a primeira dose ser retirada, o frasco deve ser mantido entre 2°C e 25°C, e descartado após seis horas.

Ao avaliar se é viável utilizar a mRNA-1273, os programas de imunização devem levar em conta os requisitos da cadeia de frio. Devem ser atendidas as condições para evitar a exposição dos frascos à luz solar e ultravioleta.

Tratamento médico apropriado para controle de anafilaxia deve estar imediatamente disponível para os vacinados. Portanto, essa vacina só deve ser administrada em locais com recursos necessários e profissionais de saúde treinados, e em locais que permitam, pelo menos, 15 minutos de observação pós-vacinação.

Ao programar a vacinação para grupos ocupacionais, por exemplo, profissionais de saúde, deve-se levar em conta o perfil de reatogenicidade da mRNA-1273 observado em ensaios clínicos, que resulta em afastamento do trabalho nas 24 a 48 horas após a vacinação.

Ao considerar as implicações do programa na implementação dessas recomendações, deve-se dar atenção especial à equidade, incluindo a viabilidade, a aceitabilidade e a efetividade do programa em locais com recursos limitados (como garantir o armazenamento em cadeia de frio e a necessidade da capacidade de prover tratamento para anafilaxia).

Recomendações sobre como abordar as lacunas de conhecimento atuais por meio de vigilância e pesquisas adicionais

A OMS recomenda as seguintes pesquisas e atividades de monitoramento pós-autorização:

- Vigilância e monitoramento da segurança:
 - eventos adversos graves, incluindo miocardite (35), anafilaxia e outras reações alérgicas graves, eventos tromboembólicos, síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS), paralisia de Bell e mielite transversa;
 - taxas de miocardite após doses de reforço;
 - taxas de miocardite por idade e sexo;
 - casos de síndrome inflamatória multissistêmica após vacinação, casos de COVID-19 após vacinação que resultem em hospitalização ou morte;
 - taxas esperadas de EAIEs (incluindo miocardite, eventos tromboembólicos e TTS), desfechos maternos e neonatais, e mortalidade em grupos priorizados para vacinação.
- Efetividade da vacina:
 - efetividade da vacina em relação ao intervalo de tempo entre a primeira e a segunda dose;
 - efetividade da vacina em relação às novas variantes do vírus;
 - efetividade da vacina ao longo do tempo e possibilidade de prolongamento ou melhoria da proteção por meio de doses de reforço;
 - efetividade da vacina e segurança das doses de reforço com vacinas homólogas e heterólogas;
 - estudos para investigar se essa vacina reduz a transmissão do SARS-CoV-2 e a excreção viral;
 - avaliação e notificação de infecções em indivíduos vacinados e informações sobre sequenciamento do vírus;
 - estudos comparativos com outras vacinas sobre a extensão e a duração da imunidade, usando ensaios de neutralização padronizados, e ensaios com células T e de imunidade de mucosa.
 - efetividade da vacina contra doença pós-COVID-19.
- Subpopulações:
 - estudos prospectivos sobre segurança em gestantes e lactantes;
 - dados de segurança sobre vacinação em pessoas imunocomprometidas, incluindo pessoas com HIV e pessoas com doenças autoimunes.
- Logística da vacinação:
 - estudos sobre imunogenicidade e segurança da coadministração com outras vacinas, incluindo gripe e vacinas pneumocócicas;
 - segurança, imunogenicidade e impacto da segunda dose atrasada, conforme implementado atualmente por alguns países;
 - estudos de intercambialidade e *mix and match* dentro e entre as plataformas de vacinas COVID-19;
 - estabilidade da vacina em condições alternativas de distribuição e de armazenamento na cadeia de frio.
- Variantes do vírus
 - vigilância global da evolução do vírus e do impacto das variantes do vírus na efetividade da vacina, para apoiar a atualização das vacinas;
 - modelagem para determinar os prós e os contras do uso das vacinas com efetividade reduzida contra variantes emergentes;
 - estudos de reforço com formulações de vacinas homólogas, heterólogas e adaptadas a variantes.

Tabela de atualizações

Atualização em 19 de novembro de 2021

Seção	Justificativa para a atualização
Dose adicional	Reflete a recente autorização de uma terceira dose para indivíduos imunocomprometidos com certas comorbidades.
Intercambialidade entre produtos e plataformas de vacinas	Os estudos <i>mix and match</i> permanecem limitados, mas recentes evidências em evolução resultaram em uma atualização nesta seção.
Indicação na faixa etária pediátrica	Um ensaio de fase 3 em crianças de 12-17 anos mostrou alta eficácia e boa segurança nessa faixa etária, levando a uma extensão da indicação de idade anterior de 18 anos em diante para a idade de 12 anos.

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos	A seguinte declaração foi adicionada: Nas crianças e adolescentes, a COVID-19 raramente é grave. As evidências sugerem que os adolescentes, particularmente os adolescentes mais idosos, têm tanta probabilidade de transmitir o SARS-CoV-2 quanto os adultos. A OMS recomenda que os países somente cogitem o uso da mRNA-1273 em crianças de 12 a 17 anos quando uma alta cobertura vacinal com duas doses for alcançada nos grupos de alta prioridade, conforme identificado no Roteiro de Priorização da OMS. As crianças de 12 a 15 anos de idade com comorbidades que as colocam em risco significativamente maior de doença COVID-19 grave, juntamente a outros grupos de alto risco, podem receber a vacinação. Atualmente, não existem dados de eficácia ou de segurança para crianças ou adolescentes com idade inferior a 12 anos. Até que tais dados estejam disponíveis, indivíduos com menos de 12 anos de idade não devem ser rotineiramente vacinados.
Gestantes e lactantes	O texto foi atualizado para refletir as evidências mais recentes sobre a vacinação de gestantes. Dada a crescente evidência sobre a segurança e a efetividade desta vacina em gestantes, a OMS agora recomenda o uso da mRNA-1273 em gestantes.
Pessoas imunocomprometidas	Atualizado quanto à necessidade de uma terceira dose em certas populações imunocomprometidas.

Atualização em 15 de junho de 2021

Seção	Justificativa para a atualização
Considerações para adiar a segunda dose em locais com fornecimento limitado de vacina	Estudos de efetividade da vacina pós-introdução em países que implementaram um intervalo entre doses mais longo do que pela autorização de uso de emergência (até 12 semanas) mostraram um alto impacto na saúde pública. Essa observação, combinada com dados imunológicos adicionais, apoia o fato de que os países que enfrentam uma alta incidência de COVID-19 combinada com severas restrições no fornecimento da vacina poderiam cogitar o adiamento da segunda dose em até 12 semanas, a fim de alcançar uma cobertura de primeira dose mais alta em populações de alta prioridade.
Gestantes e lactantes	O texto foi atualizado e harmonizado com as recomendações para a vacina de mRNA da Pfizer.
Papel das vacinas entre outras medidas preventivas	A seguinte declaração foi adicionada: “Devem ser elaboradas estratégias dos países relacionadas ao controle da COVID-19 para facilitar a participação das crianças na educação e em outros aspectos da vida social”.
Variantes do SARS-CoV-2	Esta seção foi adicionada para refletir os dados mais recentes com relação à circulação de variantes de preocupação e às evidências sobre o impacto na efetividade da vacina.

Fonte de financiamento

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

Agradecimentos

Este documento foi desenvolvido em consulta com:

Externos: membros atuais do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização ([SAGE](#)) e do [Grupo de Trabalho do SAGE sobre Vacinas contra COVID-19](#).

OMS: Joachim Hombach, Melanie Marti, Katherine O’Brien, Susan Wang, Annelies Wilder-Smith, Shalini Desai.

Referências

1. OMS. Reunião extraordinária do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) – 21 de janeiro de 2021. ([https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/01/21/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-\(sage\)---21-january-2021](https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/01/21/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)---21-january-2021), acessado em 4 de junho de 2021).
2. OMS. Reunião extraordinária do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) – 27 de maio de 2021. ([https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/05/27/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-\(sage\)-27-may-2021](https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/05/27/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)-27-may-2021), acessado em 28 de maio de 2021).
3. OMS. Documento de referência sobre a vacina mRNA-1273 (Moderna) contra COVID-19: documento de referência para as recomendações provisórias da OMS para o uso da vacina mRNA-1273 (Moderna), 3 de fevereiro de 2021.

- Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 ([https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-the-mrna-1273-vaccine-\(moderna\)-against-covid-19](https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-the-mrna-1273-vaccine-(moderna)-against-covid-19), acessado em 19 de novembro de 2021).
4. OMS. Anexos às recomendações provisórias para o uso da vacina Moderna mRNA-1273 contra COVID-19 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-mrna-1273-GRADE-ETR-annexes>, acessado em 19 de novembro de 2021).
 5. OMS. Orientação para o desenvolvimento de recomendações relacionadas à vacinação baseadas em evidências. 2017 (https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, acessado em 28 de maio de 2021).
 6. OMS. Evidências para recomendações de vacinas contra COVID-19: esquema de evidências: um esquema para orientar a avaliação de evidências e formulação de recomendações subsequentes de vacinas contra COVID-19, 10 de dezembro de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-SAGE-Framework-Evidence-2020-1>, acessado em 27 de maio de 2021).
 7. OMS. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines in the context of limited supply. 2020 (<https://www.who.int/publications/m/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>, acessado em 4 de junho de 2021).
 8. Esquema de valores para a alocação e priorização da vacinação COVID-19, do SAGE da OMS. 2020 (www.who.int/publications/i/item/who-sage-values-framework-for-the-allocation-and-prioritization-of-covid-19-vaccination, acessado em 4 de junho de 2021).
 9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
 10. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2113017.
 11. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021. doi: 10.1056/NEJMc2103916.
 12. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ et al. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer- BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions - United States, March-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1337-43. doi: 10.15585/mmwr.mm7038e1.
 13. Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020– August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1167-1169. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e4>.
 14. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2109522.
 15. Choi A, Koch M, Wu K, Dixon G, Oestreicher J, Legault H et al. Serum Neutralizing Activity of mRNA-1273 Against SARS-CoV-2 Variants. *J Virol*. 2021;JV10131321. doi: 10.1128/JVI.01313-21.
 16. Roteiro de priorização do uso de vacinas contra COVID-19 no contexto de fornecimento limitado, do SAGE da OMS. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply> 16 de julho de 2021, acessado em 19 de novembro de 2021).
 17. Skowronski DM, Setayeshgar S, Zou M, Prystajecky N, Tyson JR, Galanis E et al. Single-dose mRNA vaccine effectiveness against SARS-CoV-2, including P.1 and B.1.1.7 variants: a test-negative design in adults 70 years and older in British Columbia, Canada. *medRxiv*. 2021;2021,06:07,21258332. doi: 10.1101/2021.06.07,21258332.
 18. Hill EM, Keeling MJ. Comparison between one and two dose SARS-CoV-2 vaccine prioritisation for a fixed number of vaccine doses. *medRxiv*. 2021;2021,03:15,21253542. doi: 10.1101/2021.03.15,21253542.
 19. Moghadas SM, Vilches TN, Zhang K, Nourbakhsh S, Sah P, Fitzpatrick MC et al. Evaluation of COVID-19 vaccination strategies with a delayed second dose. *medRxiv*. 2021;2021,01:27,21250619. doi: 10.1101/2021.01.27,21250619.
 20. Nam A, Ximenes R, Yeung MW, Mishra S, Wu J, Tunis M et al. Modelling the impact of extending dose intervals for COVID-19 vaccines in Canada. *medRxiv*. 2021;2021,04:07,21255094. doi: 10.1101/2021.04.07,21255094.
 21. Matrajt L, Eaton J, Leung T, Dimitrov D, Schiffer JT, Swan DA et al. Optimizing vaccine allocation for COVID-19 vaccines: potential role of single-dose vaccination. *medRxiv*. 2021;2020,12:31,20249099. doi: 10.1101/2020.12.31,20249099.
 22. OMS. Recomendações provisórias para uma série primária estendida com uma dose de vacina adicional para a vacinação contra COVID-19 em pessoas imunocomprometidas. 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-immunocompromised-persons, acessado em 19 de novembro de 2021).

23. Izikson R, Brune D, Bolduc J, Bourron P, Fournier M, Moore T et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults ≥ 65 years of age: a Phase II, open-label study. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.29.21265248>.
24. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatrics*. 2021;175:817-26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
25. Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, Hohmann S, Hameed AB, Jolley J et al. Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*. 2021;4:e2120456-e. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20456.
26. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;10(370):m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
27. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.
28. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *New England Journal of Medicine*. 2021. doi: 10.1056/NEJMc2113891.
29. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA*. 2021;326:1629-31. doi: 10.1001/jama.2021.15494.
30. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023.
31. 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. doi: 10.1001/jama.2021.7563.
32. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021;385:1244-6. doi: 10.1056/NEJMc2111462.
33. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA et al. Association of Prior SARS-CoV-2 Infection With Risk of Breakthrough Infection Following mRNA Vaccination in Qatar. *JAMA*. 2021. doi: 10.1001/jama.2021.19623.
34. OMS, UNICEF, UNESCO. Considerações para medidas de saúde pública relacionadas com a escola no contexto da COVID-19: anexo às considerações sobre o ajuste das medidas de saúde pública e sociais no contexto da COVID-19, 14 de setembro de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334294>, acessado em 19 de novembro de 2021).
35. Brighton Collaboration Draft Myocarditis Definition (Version_1.4.2_30.May.2021). (<https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>, acessado em 7 de junho de 2021).

A OMS continua a monitorar a situação de perto para identificar quaisquer mudanças que possam afetar esta orientação provisória. Se houver mudança em algum dos fatores, a OMS publicará uma atualização. Caso contrário, este documento de orientação provisório expirará 2 anos após sua data de publicação.

© **Organização Pan-Americana da Saúde 2022.**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/22-0002