

# Recomendações provisórias para esquemas heterólogos de vacinação contra a COVID-19

Orientação provisória

16 de dezembro de 2021



**OPAS**

## Introdução

Esta orientação provisória foi desenvolvida com base nas recomendações do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (em inglês, SAGE – *Strategic Advisory Group of Experts*) na reunião realizada em 7 de dezembro de 2021 (1).

Declarações de interesses de todos os contribuidores externos foram coletadas e analisadas quanto a possíveis conflitos de interesse. Os resumos dos interesses declarados podem ser encontrados na página da reunião do SAGE e na página do [Grupo de Trabalho do SAGE](#).

Essa orientação se baseia nas evidências descritas neste documento, que foram apresentadas ao SAGE em 7 de dezembro de 2021.

Todas as referências usadas estão disponíveis na página do SAGE para COVID-19: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

## Métodos

Os detalhes da revisão da literatura e o resumo das evidências disponíveis que serviram de base para esta orientação estão descritos abaixo. As recomendações aplicam-se a todas as vacinas contra a COVID-19 incluídas na Listagem para Uso Emergencial (em inglês, EUL – *Emergency Use Listing*) até 7 de dezembro de 2021 (Ad26.COV2.S, BBV152, BNT162b2, ChAdOx1-S [recombinante], mRNA-1273, Sinopharm-BIBP e Sinovac-CoronaVac). Devido à multiplicidade de possíveis combinações heterólogas de vacinas, as evidências diretas limitadas quanto aos benefícios de combinações heterólogas específicas contra os desfechos primários de interesse (ou seja, nível de proteção conferida contra quadro grave de COVID-19) e a ausência de um imunocorrelato estabelecido para proteção contra a COVID-19, a base de evidências heterogêneas disponíveis não foi suficiente para classificação das evidências, segundo o sistema GRADE<sup>1</sup>. Ainda assim, o SAGE considerou esses dados indiretos provenientes de diversas fontes como suficientes para prosseguir com a publicação desta declaração de boas práticas<sup>2</sup>.

## Contexto

A OMS, com apoio do SAGE e do respectivo Grupo de Trabalho para Vacinas contra a COVID-19, está analisando as novas evidências sobre o uso de esquemas heterólogos (também conhecidos como esquemas “mix and match”).

Esta declaração provisória diz respeito a esquemas primários heterólogos e a reforços heterólogos. Em um esquema primário heterólogo, a vacina usada na segunda dose é diferente da usada na primeira dose<sup>3</sup>. Por outro lado, reforço heterólogo refere-se à administração de uma vacina diferente do produto usado anteriormente em um esquema primário homólogo ou heterólogo, depois que a taxa de resposta imune inicialmente suficiente de uma população começa a diminuir com o tempo.

Esta declaração provisória se concentra nos esquemas heterólogos que combinam mais de uma plataforma vacinal (por ex., uma vacina vetorizada seguida de uma vacina de mRNA). Os sinais de segurança relevantes que já foram reportados em relação ao uso heterólogo de diferentes vacinas que usam a mesma plataforma (por ex., BNT162b2 seguida pela mRNA-1273) também foram resumidos.

<sup>1</sup> GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* [Classificação de Recomendações, Análise, Elaboração e Avaliação].

<sup>2</sup> Declarações de boas práticas são recomendações que os painéis elaboradores de diretrizes consideram importantes, mas não são apropriadas para uma classificação formal de qualidade de evidência. Declarações de boas práticas normalmente representam situações em que existe uma base de evidências grande e convincente, composta por evidências vinculadas, incluindo diversas comparações indiretas, corrobora fortemente o benefício ponderado de uma ação recomendada (2).

<sup>3</sup> Ad26.COV2.S pode ser administrada em um esquema primário de uma ou duas doses. Para os fins desta declaração provisória, um esquema heterólogo de duas doses, envolvendo a Ad26.COV2.S j com outra vacina de COVID-19, foi considerado como esquema primário heterólogo.

## Fundamentação para esquemas heterólogos

Os riscos e os benefícios das vacinas contra a COVID-19, tanto aplicadas em esquema primário ou doses de reforço, já foram amplamente analisados para o uso do mesmo produto em todo o esquema de vacinação. Portanto, a vacinação homóloga é atualmente considerada a prática padrão.

Um dos motivos mais comuns para se considerar o uso de esquemas heterólogos de vacinação contra a COVID-19 é a falta de disponibilidade da mesma vacina em contextos com abastecimento limitado ou imprevisível. A intercambialidade dos produtos poderia, portanto, permitir mais flexibilidade aos programas. Outros motivos para se considerar esquemas heterólogos de vacinação incluem redução da reatogenicidade, aumento da imunogenicidade e maior efetividade vacinal.

Atualmente, os esquemas heterólogos ainda são considerados “off-label” em muitos países, e devem ser implementados somente após cuidadosa análise dos estoques atuais de vacinas, projeções de abastecimento e outras considerações de acesso, com os potenciais benefícios e riscos dos produtos específicos a serem usados.

## Conhecimento atual

Foi realizada revisão rápida para resumir os dados disponíveis sobre o uso de esquemas de vacinação heterólogos contra a COVID-19 com uma combinação de vacinas de diferentes plataformas incluídas na EUL da OMS (vide Anexo 1 para conhecer os métodos de revisão da literatura).

### *Efetividade vacinal*

Diversos estudos observacionais já reportaram a efetividade vacinal (EV) após esquemas primários ou de reforço heterólogos envolvendo as vacinas contra a COVID-19 incluídas na EUL da OMS (Anexo 2). A maioria envolveu esquemas primários heterólogos usando ChAdOx1-S seguida de uma vacina de mRNA. A EV de curto prazo contra infecção ou quadro sintomático após vacinação heteróloga com ChAdOx1-S/mRNA (estimativas variam entre 61% e 91%) parece ser equivalente ou exceder discretamente a do esquema homólogo com ChAdOx1-S (43%-89%), alcançando níveis semelhantes aos observados após duas doses da vacina de mRNA (69%-90%). A EV contra hospitalização após vacinação heteróloga com ChAdOx1-S/mRNA foi alta (>95%) nos estudos no Canadá, Chile e Espanha (3-5).

A EV após reforço heterólogo foi reportada em dois estudos até agora. No Reino Unido, o reforço heterólogo com BNT162b2 após um esquema primário de ChAdOx1-S apresentou EV contra quadro sintomático de 93% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 92%-94%) comparado a indivíduos não vacinados, e uma EV relativa de 87% (IC95%: 85%-89%) comparada a indivíduos que receberam esquema primário de ChAdOx1-S no mínimo 140 dias antes do início, mas sem dose de reforço. Essas estimativas foram semelhantes à EV e à EV relativa da aplicação de dose de reforço homóloga de BNT162b2 após esquema primário de BNT162b2 (94% [IC95%: 93%-95%] e 84% [IC95%: 83%-86%], respectivamente). No Chile, o reforço heterólogo com ChAdOx1-S ou BNT162b2 entre indivíduos vacinados primeiramente com Sinovac-CoronaVac foi associado a uma EV maior do que a do reforço homólogo contra infecção (90% para ChAdOx1-S; 93% para BNT162b2; e 68% para Sinovac-CoronaVac); quadro sintomático (93%, 95% e 71%, respectivamente); hospitalização (96%, 89% e 75%, respectivamente); e internação na UTI (98%, 90% e 79%, respectivamente).

### *Imunogenicidade*

Dados sobre a imunogenicidade dos esquemas heterólogos estão disponíveis para ampla variedade de combinações de vacinas e esquemas de doses (Anexo 3). Eles devem ser interpretados com cautela, devido à ausência de um correlato estabelecido para proteção inicial ou de longo prazo, bem como a confusão entre calendário e intervalo de dose em vários estudos observacionais. Ainda assim, há várias tendências surgindo invariavelmente nos estudos disponíveis:

- **Vacinas inativadas:** comparados a esquemas homólogos somente com vacinas inativadas, esquemas heterólogos vêm mostrando sempre uma imunogenicidade mais alta quando vacinas inativadas são administradas antes ou depois de vacinas vetorizadas (razão de anticorpos ligantes [Ig] pós-vacinação heteróloga/homóloga de 3–9 em seis estudos) ou vacinas de mRNA (razão Ig de 11–33 em quatro estudos). A maioria dos estudos disponíveis envolveram a administração da vacina inativada antes da vacina vetorizada ou de mRNA (vide Figura. 1 abaixo). Um estudo de coorte reportou níveis mais altos de anticorpos após Sinovac-CoronaVac/ChAdOx1-S (intervalo de quatro semanas) em comparação à ChAdOx1-S/Sinovac-CoronaVac (intervalo de dez semanas), sendo que ambos os grupos heterólogos apresentaram concentrações de anticorpos mais altas que os vacinados com esquema homólogo de Sinovac-CoronaVac (intervalo de quatro semanas) (6).
- **Vacinas vetorizadas:** comparados a esquemas homólogos somente com vacinas vetorizadas, os esquemas heterólogos vêm mostrando sempre imunogenicidade mais alta quando vacinas vetorizadas são administradas antes ou depois de vacinas de mRNA (razão Ig de 4–14 em 15 estudos), mas não de vacinas inativadas (razão Ig de 0,4–3 em seis estudos, dos quais cinco reportaram razão ≤1). A maioria dos estudos envolvendo vacinas de mRNA analisaram a aplicação de uma vacina vetorizada após uma vacina de mRNA. Um estudo clínico reportou concentrações de anticorpos mais altas após ChAdOx1-S/BNT162b2 em comparação à BNT162b2/ChAdOx1-S, sendo que os dois grupos heterólogos demonstraram

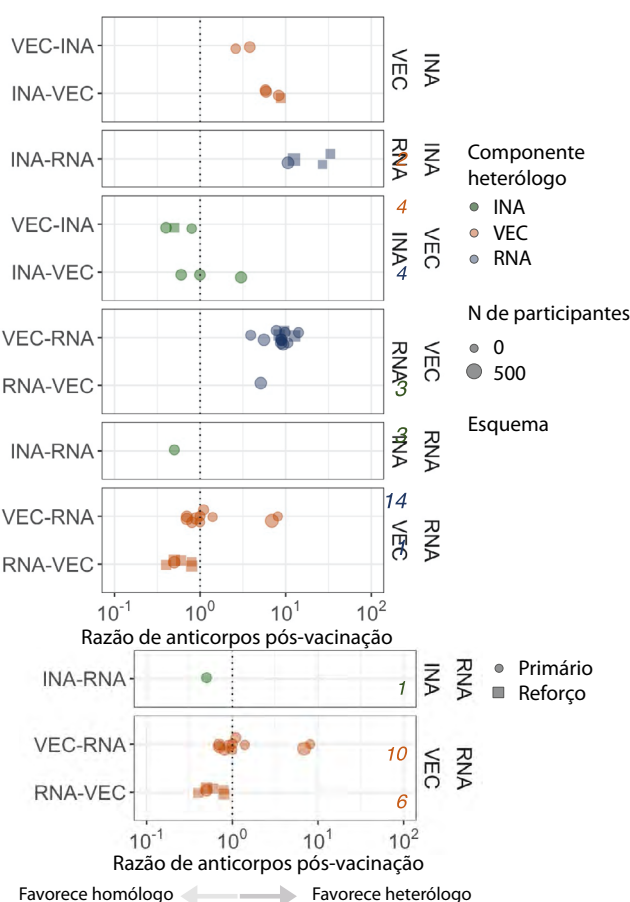
concentrações de anticorpos mais altas que as dos vacinados com esquema homólogo da ChAdOx1-S (todos com intervalo de quatro semanas) (7).

- **Vacinas de mRNA:** comparados a esquemas homólogos somente com vacinas de mRNA, os esquemas heterólogos não mostram evidências claras de imunogenicidade mais alta quando vacinas de mRNA são administradas antes ou depois de vacinas vetorizadas (razão Ig de 0,4–8 em 16 estudos) ou vacinas inativadas (razão Ig de 0,5 em um estudo). A maioria dos estudos (10 de 16) envolvendo vacinas vetorizadas documentaram razões Ig pós-vacinação na faixa de 0,7 a 1,4, indicando equivalência aproximada dos esquemas heterólogos e homólogos.

Essas tendências podem ser vistas em todos os estudos observacionais e estudos clínicos (nos quais fatores como o intervalo entre as doses puderam ser mais bem controlados), e são semelhantes quando consideramos as concentrações de anticorpos neutralizantes como desfecho (Anexo 3). Diversos estudos também reportaram tendências condizentes com as descritas anteriores para esquemas heterólogos combinando vacinas incluídas na EUL da OMS com vacinas não incluídas na EUL (8, 9).

O reforço heterólogo usando doses fracionadas da BNT162b2 foi explorado em dois estudos recentes (9, 10), com resultados de imunogenicidade promissores. A OMS analisará dados adicionais sobre doses fracionadas na medida em que estes forem disponibilizados.

**Figura 1.** Imunogenicidade de esquemas heterólogos comparados a esquemas com (A) somente inativadas; (B) somente vetorizadas; e (C) somente mRNA<sup>‡</sup>



Ab: anticorpo; INA: vacina inativada; RNA: vacinas de mRNA; VEC: vacinas vetorizadas.

<sup>‡</sup> Cada ponto representa uma estimativa separada da razão de anticorpos ligantes pós-vacinação, para esquemas heterólogos comparados a homólogos, sendo que uma razão >1 favorece a vacinação heteróloga. A ordem em que as plataformas vacinais foram administradas está indicada à esquerda de cada plotagem. Os números em itálico indicam o número de estimativas separadas para cada combinação heteróloga (vide Anexo 3 para obter detalhes completos de cada estudo, incluindo as concentrações de anticorpos pós-vacinação, tanto nos grupos heterólogos quanto nos homólogos).

### Segurança

Há poucos dados de segurança disponíveis para a maioria das combinações heterólogas de produtos. Quando reportados, os esquemas heterólogos geralmente mostram uma reatogenicidade temporariamente mais alta em comparação aos esquemas homólogos (11, 12), embora os resultados sejam inconsistentes entre os estudos, e a discrepância entre esquemas heterólogos e homólogos nem sempre tenha sido observada (13, 14). Particularmente, em comparação aos esquemas homólogos, alguns estudos reportaram frequência mais alta de efeitos adversos locais e sistêmicos (como cefaleia e fadiga) quando ChAdOx1-S ou Ad26.COV2.S são administradas após vacinas de mRNA ou quando BNT162b2 ou mRNA-1273 são administradas após vacinas veto-

rizadas (9, 15-17). A maioria dos efeitos colaterais, tanto de esquemas homólogos quanto de heterólogos, são leves ou moderados e geralmente se resolvem 1–3 dias após a vacinação.

Um sinal muito raro de miocardite/pericardite foi reportado em associação às vacinas BNT162b2 e mRNA-1273. As evidências atuais sugerem uma associação causal provável entre a miocardite e essas vacinas. Um estudo recente de dados de vigilância passiva da segurança de vacinas no Canadá documentou taxas mais altas de miocardite/pericardite quando a mRNA-1273 foi administrada como segunda dose heteróloga (após BNT162b2) do que como segunda dose homóloga (após mRNA-1273) (18). Essa discrepância não foi aparente nos casos em que a segunda dose foi administrada >30 dias após a primeira dose. A OMS analisará dados adicionais sobre o risco de miocardite/pericardite após esquemas mistos com vacinas de mRNA na medida em que estes forem disponibilizados.

Nenhuma outra preocupação relevante de segurança foi identificada com o uso de esquemas heterólogos, embora os dados atuais ainda sejam insuficientes para determinar se efeitos adversos raros são alterados pelo uso heterólogo, comparado ao homólogo, das diferentes combinações de vacinas contra a COVID-19 incluídas na EUL da OMS. Perfis de segurança específicos dos produtos, com base no uso homólogo de cada uma das vacinas contra a COVID-19 incluídas na EUL da OMS na faixa etária adequada, provavelmente serão aplicáveis também ao seu uso dentro de esquemas heterólogos (conforme detalhado nas recomendações específicas dos produtos), embora os efeitos colaterais possam ser discretamente diferentes no contexto do uso heterólogo.

### Recomendações (declaração de boas práticas)

Os esquemas homólogos são considerados a prática padrão, com base em dados consideráveis de segurança, imunogenicidade e eficácia disponíveis para cada uma das vacinas contra a COVID-19 incluídas na EUL da OMS. No entanto, a OMS endossa o uso de uma abordagem flexível dos esquemas homólogos ou heterólogos, e considera que duas doses heterólogas de qualquer vacina contra a COVID-19 incluída na EUL da OMS constituem um esquema primário completo<sup>4,5</sup>. A vacinação heteróloga só deve ser implementada após a cuidadosa análise dos estoques atuais de vacinas, projeções de abastecimento de vacinas e outras considerações de acesso, com os possíveis riscos e benefícios dos produtos específicos a serem usados.

Alcançar rapidamente uma alta taxa de cobertura vacinal com o esquema primário de vacinação nos grupos prioritários, conforme definido no documento *WHO Prioritization Roadmap* [Roteiro de priorização da OMS] (21), deve continuar sendo o foco enquanto o abastecimento de vacinas continua restrito. Esquemas homólogos ou heterólogos devem ser usados para se alcançar essa cobertura, de acordo com o Roteiro, o quanto antes possível. Esse processo não deve ser atrasado devido a considerações sobre os potenciais benefícios de esquemas heterólogos.

Para países que estejam considerando o uso de esquemas heterólogos, a OMS faz as seguintes recomendações, pressupondo-se imunogenicidade ou efetividade equivalentes ou favoráveis dos esquemas heterólogos em comparação aos homólogos:

- Dependendo da disponibilidade dos produtos, os países que estão usando vacinas inativadas incluídas na EUL da OMS para as doses iniciais podem considerar o uso de vacinas vetorizadas ou vacinas de mRNA incluídas na EUL da OMS para as doses subsequentes.
- Dependendo da disponibilidade dos produtos, os países que estão usando vacinas vetorizadas incluídas na EUL da OMS para as doses iniciais podem considerar o uso de vacinas de mRNA incluídas na EUL da OMS para as doses subsequentes.
- Dependendo da disponibilidade dos produtos, os países que estão usando vacinas de mRNA incluídas na EUL da OMS para as doses iniciais podem considerar o uso de vacinas vetorizadas incluídas na EUL da OMS para as doses subsequentes.

As recomendações referentes aos riscos relativos e aos benefícios de doses primárias e de reforço homólogos comparadas à heterólogas serão revisadas na medida em que dados adicionais forem disponibilizados.

A OMS ressalta a necessidade de se fechar lacunas importantes nas evidências, incluindo:

- Efetividade e duração da proteção de esquemas de vacinação heterólogos comparados aos homólogos para combinações específicas de produtos incluídos na EUL da OMS, principalmente para esquemas heterólogos envolvendo vacinas inativadas, considerando-se à relativa ausência de dados para esses produtos.
- Segurança de longo prazo de combinações específicas de produtos incluídos na EUL da OMS, incluindo vigilância de eventos adversos raros.
- Influência da ordem dos produtos e das plataformas na segurança, na imunogenicidade e na efetividade dos esquemas heterólogos de vacinação.
- Efetividade da vacinação heteróloga em relação ao intervalo de tempo entre (i) a primeira e a segunda dose e (ii) o esquema primário e a dose de reforço.

<sup>4</sup> Ad26.COV2.S pode ser aplicada em um esquema primário de uma ou duas doses, conforme definido nas recomendações específicas do produto (19). Sendo assim, um esquema primário completo pode incluir uma dose da Ad26.COV2.S, duas doses da Ad26.COV2.S, ou um esquema heterólogo com uma dose da Ad26.COV2.S e uma dose de outra vacina contra a COVID-19 incluída na EUL da OMS.

<sup>5</sup> Em indivíduos moderada ou gravemente imunocomprometidos, a OMS recomenda esquema primário estendido, com uma dose adicional (20).

- Correlatos de proteção inicial ou duração da proteção para esquemas homólogos e heterólogos.
- Segurança, imunogenicidade e efetividade de doses fracionadas no contexto da vacinação heteróloga.
- Imunogenicidade e efetividade relativas de esquemas de vacinação heterólogos comparados aos homólogos contra variantes de preocupação, inclusive a variante Ômicron.

**Anexo 1.** Estratégia de busca para análise rápida da resposta à vacina contra a COVID-19 após esquemas primários ou de reforço heterólogos

Foi realizada uma busca no MEDLINE para identificar artigos publicados entre 1º de julho de 2020 e 19 de novembro de 2021, usando os termos listados a seguir.

Linha	Termo	Objetivo
1	Coronavirus/ ou Coronaviridae/ ou SARS-CoV-2/ ou coronavirus infections/ ou coronavirus infections/ ou covid-19/	Termos de vocabulário controlados na MEDLINE para COVID-19
2	("covid*" ou "COVID-19*" ou COVID19* ou "COVID-2019*" ou "COVID2019*" ou "SARS-CoV-2*" ou "SARSCoV-2*" ou "SARSCoV2*" ou "SARS-CoV2*" ou "SARSCov19*" ou "SARS-Cov19*" ou "SARSCov-19*" ou "SARS-Cov-19*" ou "SARSCov2019*" ou "SARS-Cov2019*" ou "SARSCov-2019*" ou "SARS-Cov-2019*" ou SARS2* ou "SARS-2*" ou "SARScoronavirus2*" ou "SARS-coronavirus-2*" ou "SARScoronavirus 2*" ou "SARS coronavirus2*" ou "SARScoronavirus2*" ou "SARS-coronavirus-2*" ou "SARScoronavirus 2*" ou "SARS coronavirus2*" ou (coronavirus* ou coronavirus* ou coronavirinae* ou CoV) ou ((corona* ou corono*) adj1 (virus* ou viral* ou virinae*)))).mp.	Termos de texto livre para COVID-19 (adaptados de (22))
3	1 ou 2	Combinar artigos identificados pelas linhas 1 e 2
4	Vaccines/ ou COVID-19 Vaccines/ ou immunization/ ou immunization schedule/ ou vaccination/	Termos de vocabulário controlado para vacina
5	(vaccin* ou immunis* ou immuniz*).mp.	Termos de texto livre para vacina
6	4 ou 5	Combinar artigos identificados com linhas 4 e 5
7	(heterologous ou prim* ou boost* ou mix*).mp.	Termos de texto livre para esquemas heterólogos
8	3 e 6 e 7	Selecionar artigos identificados pelas linhas 3, 6 e 7
9	Limitar 8 como dt="20200701-20211119"	Limitar aos estudos carregados a partir de 1º de julho de 2020

Os artigos duplicados foram removidos, e os títulos e os resumos foram analisados para que se identificassem artigos sobre segurança, imunogenicidade e/ou EV dos esquemas heterólogos de vacinação envolvendo uma combinação das diferentes vacinas contra COVID-19 aprovadas na EUL da OMS e suas diferentes plataformas. Foram incluídos estudos de esquemas primários heterólogos e de doses de reforço heterólogas.

Pré-impressões no *medRxiv* foram identificadas pela estratégia de busca a seguir, implementada em 22 de novembro de 2021 com o pacote *medrxivr* e a linguagem R de programação.

Linha	Termo	Objetivo
1	("coronavirus" ou "COVID-19" ou "SARS-CoV-2")	Termos de texto livre para COVID-19
2	("vaccine" ou "vaccines")	Termos de texto livre para vacina
3	("heterologous" ou "mixed" ou "mix" ou "boost" ou "booster" ou "boosters")	Termos de texto livre para esquemas heterólogos
4	1 e 2 e 3	Selecionar artigos identificados pelas linhas 1, 2 e 3

A busca foi expandida por meio da análise das listas de referências dos artigos incluídos e consultas com especialistas na área. Estudos publicados após as buscas formais descritas anteriormente foram incluídos, até a data final de 6 de dezembro de 2021. Artigos reportando desfechos de vacinação heteróloga para menos de 10 indivíduos (exceto pessoas imunocomprometidas) foram excluídos. Foram extraídos dados sobre local do estudo, desenho, tamanho, esquemas vacinais e intervalos entre as doses. Para estudos de EV, extraímos dados sobre: data de início e de término; duração do acompanhamento (média e variação); perfil de variantes; e EVs estimadas ajustadas, estratificadas por esquema vacinal e por desfecho (infecção, quadro sintomático, hospitalização e/ou internação na UTI). Para estudos com dados de respostas de anticorpos, extraímos dados sobre: momento da coleta da amostra após a dose final; desfecho do teste de anticorpos ligantes (alvo e teste); desfecho do teste de anticorpos neutralizantes (medida e alvo); e concentrações médias de anticorpos ligantes e neutralizantes, estratificadas por esquema vacinal.

**Anexo 2.** Evidências de efetividade das vacinas contra a COVID-19 para esquemas envolvendo plataformas heterólogas

A tabela a seguir inclui estudos que relatam EVs estimadas após esquema de vacinação heterólogo envolvendo uma combinação das vacinas de COVID-19 aprovadas na EUL da OMS. EVs estimadas para vacinas de RNA (ou seja, BNT162b2 e mRNA-1273) foram combinadas quando possível. Grupos de vacinação sem um comparador heterólogo relevante (por ex., os que envolveram apenas uma dose) foram excluídos.

Estudo	País	Grupo	Desenho	Data de início	Data de término	Intervalo de acompanhamento em dias, mediana (variação)	Variante principal (% casos) [notas]	Resultado	Esquema (intervalo antes da última dose em semanas) <sup>a</sup>	Taxa de eventos, n/N (%) ou n/pessoa-anos (taxa de incidência) quando marcado em *	EV (IC95%)
Gram <i>et al.</i> (23) <sup>b</sup>	Dinamarca	Primário	Coorte	9 fev. 2021	23 jun. 2021	133 (1-135)	Alfa (n.r.)	Infecção	AZ-RNA (12)	29/7775 (0,004)*	88 (83-92)
Skowronski <i>et al.</i> (4) <sup>c</sup>	Canadá	Primário	Caso controle teste-negativo	30 maio 2021	2 out. 2021	76 (2-231)	Delta (91)	Hospitalização	AZ-RNA (≥3)	2/14 084 (0,01)	99 (98-100)
									AZ-AZ (≥3)	17/8077 (0,2)	94 (90-96)
									RNA-RNA (≥3)	178/230 188 (0,1)	98 (97-98)
						68 (0-250)		Infecção	AZ-RNA (≥3)	404/14 084 (2,9)	90 (89-91)
									AZ-AZ (≥3)	645/8077 (8,0)	71 (69-74)
									RNA-RNA (≥3)	6595/230 188 (2,9)	90 (90-91)
Nordstrom <i>et al.</i> (24) <sup>d</sup>	Suécia	Primário	Coorte	19 dez. 2020	20 fev. 2021	76 (1-183)	Delta (n.r.)	Quadro sintomático	AZ-BNT (n.r.)	170/94 569 (0,2)	67 (59-73)
									AZ-MOD (n.r.)	17/16 402 (0,1)	79 (62-88)
									AZ-AZ (n.r.)	446/430 100 (0,1)	50 (41-58)
									BNT-BNT (n.r.)	5113/2 065 831 (0,2)	78 (78-79)
									MOD-MOD (n.r.)	312/248 234 (0,1)	87 (84-88)
Starrfelt <i>et al.</i> (25) <sup>e</sup>	Noruega	Primário	Coorte	1º jan. 2021	27 set. 2021	269 (n.r.)	n.r. [acompanhamento sobre períodos com dominância de Alfa e Delta]	Infecção	AZ-RNA (n.r.)	702/132 630 (0,5)	61 (58-64)
									AZ-AZ (n.r.)	14/1438 (1,0)	43 (4-67)
									BNT-BNT (n.r.)	5548/2 494 177 (0,2)	70 (69-71)
									MOD-MOD (n.r.)	1038/420 588 (0,2)	78 (77-80)
									mRNA mista (n.r.)	428/625 060 (0,1)	85 (83-86)
Martínez-Baz <i>et al.</i> (5) <sup>f</sup>	Espanha	Primário	Coorte de contatos próximos de casos positivos	abr. 2021	ago. 2021	n.r.	n.r. [acompanhamento sobre períodos com dominância de Alfa e Delta]	Infecção	AZ-BNT (n.r.)	7/119 (3,5)	86 (70-93)
									AZ-AZ (n.r.)	272/1539 (17,7)	54 (48-60)
									BNT-BNT (n.r.)	1070/7972 (13,4)	69 (66-72)
								Quadro sintomático	AZ-BNT (n.r.)	3/119 (2,5)	91 (71-97)
									AZ-AZ (n.r.)	173/1539 (11,2)	56 (48-63)
									BNT-BNT (n.r.)	645/7972 (8,1)	72 (69-75)
								Hospitalização	AZ-BNT (n.r.)	0/119 (0,0)	100 (n.r.)
									AZ-AZ (n.r.)	2/1539 (0,1)	95 (79-99)
									BNT-BNT (n.r.)	20/7972 (0,3)	93 (88-96)

Poukka <i>et al.</i> (26)	Finlândia	Primário	Coorte de profissionais da saúde	27 dez. 2020	26 ago. 2021	n.r. (14–180)	n.r. [acompanhamento sobre períodos com dominância de Alfa e Delta]	Infecção (de 14 a 90 dias após a dose 2)	AZ-RNA (n.r.)	n.r.	80 (82–86)
									AZ-AZ (n.r.)	n.r.	89 (73–95)
									AZ-RNA (n.r.)	n.r.	82 (79–85)
								Infecção (de 91 a 180 dias após a dose 2)	AZ-RNA (n.r.)	n.r.	62 (30–79)
									AZ-AZ (n.r.)	n.r.	63 (-166-95)
									AZ-RNA (n.r.)	n.r.	62 (55–68)
Pozzetto <i>et al.</i> (27)	França	Primário	Coorte de profissionais da saúde	jan. 2021	8 maio 2021	n.r.	n.r.	Infecção	AZ-BNT (12)	10/2512 (0,4)	n. r.
									BNT-BNT (4)	81/10 609 (0,8)	n. r.
Prieto- Alhambra <i>et al.</i> (28) <sup>g</sup>	Espanha	Primário	Coorte	1º jun. 2021	13 out. 2021	n.r.	Delta (n.r.)	Infecção	AZ-RNA (n.r.)	238/14 325 (1,7)	n. r.
									AZ-AZ (n.r.)	389/14 325 (2,7)	n. r.
Andrews <i>et al.</i> (29) <sup>h</sup>	Inglaterra	Reforço	Caso controle teste-negativo	13 set. 2021	29 out. 2021	n.r.	n.r. [Acompanhamento sobre período com dominância da Delta]	Quadro sintomático	AZ-AZ-BNT (≥24)	138/1266 (0,11)	93 (92–94)
									BNT-BNT-BNT (≥24)	518/5905 (0,09)	94 (93–95)
Dados preliminares (30)	Bahrein	Reforço	n.r.	1º maio 2021	11 set. 2021	n.r.	n.r.	Quadro sintomático	SP-SP-BNT (n.r.)	175/265 296 (0,07)	n.r.
									SP-SP-SP (n.r.)	64/29 054 (0,22)	n.r.
Araos <i>et al.</i> (3) <sup>i</sup>	Chile	Primário	Coorte	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	Infecção	AZ-BNT (n.r.)	227/31 491 (0,007)*	80 (77–82)
									AZ-AZ (n.r.)	200/16 752 (0,012)*	68 (63–72)
									BNT-BNT (n.r.)	8651/625 499 (0,014)*	82 (81–82)
								Quadro sintomático	AZ-BNT (n.r.)	144/32 168 (0,004)*	83 (80–86)
									AZ-AZ (n.r.)	133/17 101 (0,008)*	73 (68–77)
									BNT-BNT (n.r.)	5628/633 358 (0,009)*	85 (85–86)
								Hospitalização	AZ-BNT (n.r.)	1/33 847 (0,00003)*	99 (93–100)
									AZ-AZ (n.r.)	18/17 928 (0,001)*	88 (82–91)
									BNT-BNT (n.r.)	337/655 399 (0,001)*	95 (94–195)
		Internação na UTI	AZ-BNT (n.r.)	1/33 910 (0,00003)*	96 (78–99)						
			AZ-AZ (n.r.)	3/18 051 (0,0002)*	95 (84–98)						
			BNT-BNT (n.r.)	82/656 614 (0,0001)*	96 (95–97)						
		Reforço	Infecção	SV-SV-AZ (n.r.)	428/153 954 (0,003)*	90 (89–91)					
				SV-SV-BNT (n.r.)	82/33 025 (0,002)*	93 (91–94)					
				SV-SV-SV (n.r.)	123/13 490 (0,009)*	68 (61–73)					

								Quadro sintomático	SV-SV-AZ (n.r.)	249/155 226 (0,002)*	93 (92–94)
									SV-SV-BNT (n.r.)	51/33 393 (0,002)*	95 (93–96)
									SV-SV-SV (n.r.)	97/13 611 (0,007)*	71 (64–76)
								Hospitalização	SV-SV-AZ (n.r.)	53/158 216 (0,0003)*	96 (95–97)
									SV-SV-BNT (n.r.)	24/34 383 (0,001)*	89 (84–93)
									SV-SV-SV (n.r.)	34/13 908 (0,002)*	75 (65–82)
								Internação na UTI	SV-SV-AZ (n.r.)	8/158 522 (0,0001)*	98 (96–99)
									SV-SV-BNT (n.r.)	6/34 499 (0,0002)*	90 (78–95)
									SV-SV-SV (n.r.)	9/13 977 (0,001)*	79 (59–89)

AZ: AstraZeneca (ChAdOx1-S); BNT: Pfizer-BioNTech (BNT162b2); IC: intervalo de confiança; d: dias; UTI: unidade de terapia intensiva; MOD: Moderna (mRNA-1273); n.r.: não registrado; RNA: vacinas de mRNA (BNT162b2 ou mRNA-1273); SP: Sinopharm (BIBP) SV: Sinovac (CoronaVac); EV: efetividade vacinal.

- <sup>a</sup> Intervalo médio/mediano arredondado para a semana mais próxima, ou variação, caso o intervalo médio não esteja especificado.
- <sup>b</sup> A EV estimada foi ajustada pela idade, sexo, herança, internações hospitalares e comorbidade.
- <sup>c</sup> Mediana de tempo de acompanhamento foi de 58 dias para os controles (variação 0–265). Intervalo entre as doses variou entre 3 e ≥16 semanas, com >70% na faixa entre 7–11 semanas. São exibidos dados de British Columbia. Achados semelhantes foram registrados no Quebec. Mais de 99% dos receptores de vacinas heterólogas receberam primeiro a ChAdOx1-S. As EVs estimadas foram ajustadas por idade, sexo, semana epidemiológica e região. A EV reportada para as vacinas de mRNA é a combinada, e não específica de cada vacina.
- <sup>d</sup> As EVs estimadas foram ajustadas para idade, sexo, data da vacinação basal, serviços de cuidadores, local de nascimento, educação e diagnóstico basal.
- <sup>e</sup> As EVs estimadas foram ajustadas para idade, sexo, país de nascimento e condições de superlotação habitacional.
- <sup>f</sup> As EVs estimadas foram ajustadas para faixa etária, sexo, doenças crônicas, contexto de contato, mês, e situação vacinal do caso índice.
- <sup>g</sup> Os grupos de vacinação foram pareados por idade, sexo, região e data da segunda dose.
- <sup>h</sup> A população incluiu adultos acima de 50 anos de idade. A EV reportada é a EV absoluta em relação a indivíduos não vacinados. EV relativa para AZ-AZ-BNT comparado à AZ-AZ (140+ dias após a segunda dose) foi de 87% (IC95%: 85%-89%); EV relativa para BNT-BNT-BNT comparado à BNT-BNT (140+ dias após a segunda dose) foi de 84% (IC95%: 82–86%). As EVs estimadas foram ajustadas para idade, sexo, privação, grupo étnico, situação de residência em instituição de longa permanência, região, semana de início com base no calendário, situação de profissional de saúde ou assistência social, grupo de risco clínico, vulnerabilidade clínica extrema, situação de imunossupressão e testes positivos prévios.
- <sup>i</sup> As EVs estimadas foram ajustadas para idade e sexo, entre outros (a lista completa não foi especificada nos dados disponíveis).



**Anexo 3.** Evidências de imunogenicidade comparada dos esquemas de vacinação contra COVID-19 envolvendo plataformas heterólogas ou homólogas

**Tabelas-resumo de concentrações relativas de anticorpos ligantes e neutralizantes para esquemas de vacinação homólogos comparados aos heterólogos envolvendo uma combinação das vacinas de COVID-19 aprovadas na EUL da OMS. Os dados são exibidos para (A) vacinas inativadas; (B) vacinas vetorizadas; e (C) vacinas de mRNA.**

Comparações foram incluídas caso as concentrações de anticorpos tenham sido informadas para esquemas heterólogos e homólogos comparáveis. Comparações foram excluídas quando envolviam um número diferente de doses no total (por ex., JNJ-MOD comparado à MOD-MOD-MOD). Quando foram relatadas respostas de anticorpos em vários pontos temporais, as amostras obtidas quatro semanas após a vacinação (ou no ponto temporal, mais próximo) foram selecionadas. Concentrações de anticorpos ligantes específicos das hemácias e concentrações de anticorpos neutralizantes específicos de tipo selvagem foram priorizadas nos casos em que vários pontos temporais foram reportados. Alguns grupos de estudo foram incluídos em mais de uma comparação (por ex., um grupo homólogo usado como referência para vários esquemas heterólogos).

**(A) Vacinas inativadas da EUL da OMS: esquemas heterólogos e homólogos**

Estudo	País	Grupo	Desenho	Esquema heterólogo (intervalo antes da última dose em semanas) <sup>a</sup>	Esquema homólogo (intervalo antes da última dose em semanas) <sup>a</sup>	Momento da amostragem após a última dose (semanas) <sup>a</sup>	Desfecho de Ig (teste)	GMC (IC95%) ou mediana de concentração (IQR) (marcada com *) [N]		Razão de Ig	Desfecho de NAb (alvo)	GMC (IC95%) ou mediana de concentração (IQR) (marcada com *) [N]		Razão de NAb
								Heterólogo	Homólogo			Heterólogo	Homólogo	
Kant <i>et al.</i> (31)	Índia	Primário	OBS	AZ-BH (6)	BH-BH (4)	≥2	RBD-IgG (n.r.)	1866 (1003-3472) [18]	710 (461-1092) [40]	2,6	PRNT50 (B.1)	539,4 (263,9-1103) [18]	156,6 (105,2-233,1) [40]	3,4
Mahasirimo-ngkol <i>et al.</i> (32)	Tailândia	Primário	OBS	SV-AZ (3.5)	SV-SV (3.5)	4	RBD-IgG (Abbott)	639 (63-726) [137]	108,2 (77-152) [32]	5,9	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Wanlapakorn <i>et al.</i> (i) (6)	Tailândia	Primário	OBS	SV-AZ (4)	SV-SV (4)	4-5	RBD-Ig (Roche)	573,4 (417,2-788,0) [44]	99,4 (77,5-127,3) [90]	5,8	% inibição (sVNT pseudovírus)	95,0*§ (86,8-97,8) [44]	48,8*§ (28,9-68,8) [90]	-
Wanlapakorn <i>et al.</i> (ii) (6)	Tailândia	Primário	OBS	AZ-SV (10)	SV-SV (4)	4	RBD-Ig (Roche)	375,8 (304,9-463,3) [46]	99,4 (77,5-127,3) [90]	3,8	% inibição (sVNT pseudovírus)	50,0*§ (30,3-69,0) [40]	48,8*§ (28,9-68,8) [90]	-
Yorsaeng <i>et al.</i> (33)	Tailândia	Primário	OBS	SV-AZ (4)	SV-SV (3)	4	S-Ig (Roche)	797,2 (598,7-1062) [54]	96,4 (76,1-122,1) [80]	8,3	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Angkasek-winai <i>et al.</i> (i) (10) <sup>b</sup>	Tailândia	Reforço	OBS	SV-SV-AZ (8-12)	SV-SV-SP (8-12)	2	S-IgG (Abbott)	1358 (1142-5910) [65]	154,6 (92,1-259,5) [14]	8,8	PRNT50 (Delta)	271,2 (222,5-330,5) [65]	61,3 (35,1-107,0) [14]	4,4
Wanlapakorn <i>et al.</i> (iii) (34)	Tailândia	Primário	OBS	SV-BNT (3)	SV-SV (3)	4	RBD-Ig (Roche)	1042 (828,6-1311) [66]	97,9 (82,6-116,1) [170]	10,6	% inibição (sVNT pseudovírus)	95,5*§ (93,0-96,6) [66]	66,6*§ (48,9-79,4) [170]	-
Angkasek-winai <i>et al.</i> (ii) (10) <sup>b</sup>	Tailândia	Reforço	OBS	SV-SV-BNT (8-12)	SV-SV-SP (8-12)	2	S-IgG (Abbott)	5152 (1142-1615) [50]	154,6 (92,1-259,5) [14]	33,3	PRNT50 (Delta)	411,1 (311,7-542,2) [30]	61,3 (35,1-107,0) [14]	6,7
Keskin <i>et al.</i> (35)	Turquia	Reforço	OBS	SV-SV-BNT (24)	SV-SV-SV (24)	4	S-IgG (Abbott)	25 538 (18 502)* [27]	947,3 (1405,3)* [18]	27,0	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

Pun Mok <i>et al.</i> (36)	China	Reforço	TC	SV-SV-BNT (>4)	SV-SV-SV (>4)	4	RBD-Ig (interno)	n.r.	n.r.	n.r.	% inibição (sVNT pseudovírus)	96,8§ (n.r.) [40]	57,8§ (n.r.) [40]	-
Dados preliminares (30) <sup>c</sup>	Bahrein	Reforço	TC	SP-SP-BNT (24)	SP-SP-SP (24)	8	S-Ig (n.r.)	14 849 (n.r.) [153]	1187,3 (n.r.) [152]	12,5	% inibição (sVNT pseudovírus)	96,9§ (n.r.) [153]	63,4§ (n.r.) [152]	-

**(B) Vacinas vetorizadas da EUL da OMS: esquemas heterólogos e homólogos**

Estudo	País	Grupo	Desenho	Esquema heterólogo (intervalo antes da última dose em semanas) <sup>a</sup>	Esquema homólogo (intervalo antes da última dose em semanas) <sup>a</sup>	Momento da amostragem após a última dose (semanas) <sup>a</sup>	Desfecho de Ig (teste)	GMC (IC95%) ou mediana de concentração (IQR) (marcada como *) [N]		Razão de Ig	Desfecho de NAb (alvo)	GMC (IC95%) ou mediana de concentração (IQR) (marcada como *) [N]		Razão de NAb
								Heterólogo	Homólogo			Heterólogo	Homólogo	
Kant <i>et al.</i> (31)	Índia	Primário	OBS	AZ-BH (6)	AZ-AZ (6)	≥2	RBD-IgG (n.r.)	1866 (1003-3472) [18]	2260 (1881-2716) [40]	0,8	PRNT50 (B.1)	539,4 (263,9-1103) [18]	162 (76,74-342) [40]	3,3
Mahsirimo-ngkol <i>et al.</i> (32)	Tailândia	Primário	OBS	SV-AZ (3.5)	AZ-AZ (8-12)	4	RBD-IgG (Abbott)	639 (63-726) [137]	211,1 (162-249) [47]	3,0	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Wanlapakorn <i>et al.</i> (i) (6)	Tailândia	Primário	OBS	SV-AZ (3.5)	AZ-AZ (10)	4-5	RBD-Ig (Roche)	573,4 (417,2-788,0) [44]	933,7 (775,4-1124,0) [89]	0,6	% inibição (sVNT pseudovírus)	95,0*§ (86,8-97,8) [44]	77,2*§ (57,0-89,7) [90]	-
Wanlapakorn <i>et al.</i> (ii) (6)	Tailândia	Primário	OBS	AZ-SV (10)	AZ-AZ (10)	4	S-Ig (Roche)	375,8 (304,9-463,3) [46]	933,7 (775,4-1124,0) [89]	0,4	% inibição (sVNT pseudovírus)	50,0*§ (30,3-69,0) [40]	77,2*§ (57,0-89,7) [90]	-
Yorsaeng <i>et al.</i> (33)	Tailândia	Primário	OBS	SV-AZ (4)	AZ-AZ (10)	4	S-Ig (Roche)	797,2 (598,7-1062) [54]	818,1 (662,5-1010) [80]	1	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Angkasek-winai <i>et al.</i> (i) (10) <sup>b</sup>	Tailândia	Reforço	OBS	AZ-AZ-SP (8-12)	AZ-AZ-AZ (8-12)	2	S-IgG (Abbott)	128,1 (93,5-175,4) [23]	246,4 (188,6-304,2) [50]	0,5	PRNT50 (Delta)	49,0 (37,6-64,1) [22]	69,1 (50,1-95,1) [30]	0,7
Atmar <i>et al.</i> (i) (17) <sup>d</sup>	EUA	Reforço	TC	JNJ-MOD (14)	JNJ-JNJ (18)	2	S-Ig (MSD)	3203,1 (2499,5-4104,9) [53]	326,0 (235,8-450,7) [50]	9,8	IU50/ml (D614G pseudovírus)	676,1 (517,5-883,3) [53]	31,4 (22,3-44,3) [50]	21,5
Atmar <i>et al.</i> (ii) (17) <sup>d</sup>	EUA	Reforço	TC	JNJ-BNT (20)	JNJ-JNJ (18)	2	S-Ig (MSD)	2549,5 (2038,1-3189,3) [53]	326,0 (235,8-450,7) [50]	7,8	IU50/ml (D614G pseudovírus)	341,3 (239,6-486,3) [53]	31,4 (22,3-44,3) [50]	10,9
Barros-Martins <i>et al.</i> (37)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-BNT (10)	AZ-AZ (10)	2	RBD-IgG (Euro-immun)	625,7 (n.r.) [55]	160,9 (n.r.) [32]	3,9	Titulação recíproca (sVNT pseudovírus)	4432*† (n.r.) [54]	529*† (n.r.) [31]	8,4

Benning <i>et al.</i> (14)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-BNT (12)	AZ-AZ (12)	3	S1-IgG (Siemens)	116,2* (61,8-170) [35]	13,1* (7,0-29,0) [17]	8,9	% inibição (sVNT pseudovírus)	96,8*§ (96,7-96,9) [35]	93,5*§ (88,6-96,7) [17]	n.r.
Brehm <i>et al.</i> (38)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-RNA (12)	AZ-AZ (12)	1	RBD-Ig (Roche)	9450* (n.r.) [106]	1069* (n.r.) [25]	8,8	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Dimeglio <i>et al.</i> (39) <sup>a</sup>	França	Primário	OBS	AZ-BNT (12)	AZ-AZ (12)	4	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r. (n.r.)	255*† (n.r.) [22]	50*† (n.r.) [22]	5,1
Havervall <i>et al.</i> (40)	Suécia	Primário	OBS	AZ-BNT (13)	AZ-AZ (12)	2-3	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	AU/ml (WT)	35*† (n.r.) [116]	25*† (n.r.) [82]	1,4
Hillus <i>et al.</i> (13)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-BNT (10)	AZ-AZ (12)	3	RBD-IgG S/Co (SeraSpot)	5,6*§ (5,1-6,1) [104]	4,9*§ (4,3-5,6) [38]	-	% inibição (sVNT pseudovírus)	97,1*§ (96,9-97,3) [94]	92,4*§ (86,4-96,4) [36]	-
Liu <i>et al.</i> (i) (7)	Reino Unido	Primário	TC	AZ-BNT (4)	AZ-AZ (4)	4	S-IgG (Nexelis)	12 906 (11 404-14 (604) [104]	1392 (1188-1630) [104]	9,3	NT50 (pseudovírus)	515 (430-617) [101]	61 (50-73) [101]	8,4
Liu <i>et al.</i> (ii) (7)	Reino Unido	Primário	TC	BNT-AZ (4)	AZ-AZ (4)	4	S-IgG (Nexelis)	7133 (6415-7932) [109]	1392 (1188-1630) [104]	5,1	NT50 (pseudovírus)	383 (317-463) [104]	61 (50-73) [101]	6,3
Normark <i>et al.</i> (41)	Suécia	Primário	OBS	AZ-MOD (11)	AZ-AZ (11)	4	S-Ig (n.r.)	104 083 (n.r.) [51]	7381 (n.r.) [37]	14,1	Vero NT desenvolvido internamente (Alfa)	1259† (n.r.) [20]	88† (n.r.) [34]	14,3
Sablerolles <i>et al.</i> (i) (42)	Holanda	Primário	TC	JNJ-MOD (12)	JNJ-JNJ (12)	4	S-IgG (Liaison)	4180*† (n.r.) [122]	470*† (n.r.) [106]	8,9	PRNT50 (D614G)	1450*† (n.r.) [54]	326*† (n.r.) [50]	4,4
Sablerolles <i>et al.</i> (ii) (42)	Holanda	Primário	TC	JNJ-BNT (12)	JNJ-JNJ (12)	4	S-IgG (Liaison)	2625*† (n.r.) [111]	470*† (n.r.) [106]	5,6	PRNT50 (D614G)	1450*† (n.r.) [53]	326*† (n.r.) [106]	4,4
Schmidt <i>et al.</i> (43)	Suécia	Primário	OBS	AZ-RNA (11)	AZ-AZ (11)	2	RBD-IgG (Euro-immun)	3630* (3721) [96]	404* (510) [55]	9	% inibição (sVNT pseudovírus)	100*†§ (100-100) [96]	84*†§ (61-96) [55]	-
Tenbusch <i>et al.</i> (44)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-BNT (9)	AZ-AZ (9)	2	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	AU/ml (sVNT pseudovírus)	3377* (n.r.) [482]	106* (n.r.) [66]	31,9
Thurm <i>et al.</i> (45)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-RNA (11)	AZ-AZ (11)	4	S1-IgG (Thermo-Fisher)	1640 (1227-2053) [42]	154,4 (103,5-205,4) [38]	10,6	% inibição (WT)	99,1§ (98,7-99,6) [42]	72,0§ (64,7-79,4) [38]	-
Angkasek-winai <i>et al.</i> (ii) (10) <sup>b</sup>	Tailândia	Reforço	OBS	AZ-AZ-BNT (8-12)	AZ-AZ-AZ (8-12)	2	S-IgG (Abbott)	2364 (2006-2786) [50]	246,4 (188,6-304,2) [50]	9,6	PRNT50 (Delta)	470,1 (395,5-558,9) [30]	69,1 (50,1-95,1) [30]	6,8
Munro <i>et al.</i> (i) (9) <sup>f</sup>	Reino Unido	Reforço	TC	AZ-AZ-BNT (11)	AZ-AZ-AZ (11)	4	S-IgG (Nexelis)	20 517 (17 718-23 757) [93]	2457 (2058-2933) [99]	8,4	NT50 (WT pseudovírus)	1621 (1314-1998) [93]	193 (161-231) [98]	8,4
Munro <i>et al.</i> (ii) (9) <sup>f</sup>	Reino Unido	Reforço	TC	AZ-AZ-MOD (11)	AZ-AZ-AZ (11)	4	S-IgG (Nexelis)	31 111 (26 363-36 714) [97]	2457 (2058-2933) [99]	12,7	NT50 (WT pseudovírus)	2368 (2054-2730) [97]	193 (161-231) [98]	12,3

**(C) Vacinas de RNA da EUL da OMS: esquemas heterólogos e homólogos**

Estudo	País	Grupo	Desenho	Esquema heterólogo (intervalo antes da última dose em semanas)*	Esquema homólogo (intervalo antes da última dose em semanas)*	Momento da amostragem após a última dose (semanas)*	Desfecho de Ig (teste)	GMC (IC95%) ou mediana de concentração (IQR) (marcada como *) [N]		Razão de Ig	Desfecho de NAb (alvo)	GMC (IC95%) ou mediana de concentração (IQR) (marcada como *) [N]		Razão de NAb
								Heterólogo	Homólogo			Heterólogo	Homólogo	
Wanlapakorn <i>et al.</i> (34)	Tailândia	Primário	OBS	SV-BNT (3)	BNT-BNT (3)	4-5	RBD-Ig (Roche)	1042 (828,6-1311) [66]	1963 (1378-2798) [19]	0,5	% inibição (sVNT pseudovírus)	95,5*§ (93,0-96,6) [66]	97,4*§ (96,3-97,7) [19]	-
Barros-Martins <i>et al.</i> (37)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-BNT (10)	BNT-BNT (3)	2-4	RBD-IgG (Euro-immun)	625,7 (n.r.) [55]	574,1 (n.r.) [46]	1,1	Titulação recíproca (sVNT pseudovírus)	4432*† (n.r.) [54]	6568*† (n.r.) [30]	0,7
Benning <i>et al.</i> (14)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-BNT (12)	BNT-BNT (3)	3	S1-IgG (Siemens)	116,2* (61,8-170) [35]	145,5* (100,0-291,1) [82]	0,8	% inibição (sVNT pseudovírus)	96,8*§ (96,7-96,9) [35]	97,0*§ (96,1-98,0) [82]	-
Brehm <i>et al.</i> (38)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-RNA (12)	RNA-RNA (6)	1-15	RBD-Ig (Roche)	9450* (n.r.) [106]	1388* (n.r.) [261]	6,8	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Dimeglio <i>et al.</i> (39) <sup>e</sup>	França	Primário	OBS	AZ-BNT (12)	BNT-BNT (4)	4	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	255*† (n.r.) [22]	168*† (n.r.) [22]	1,5
Glockner <i>et al.</i> (46)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-RNA (12)	RNA-RNA (3)	4-5	S-IgG (Liaison)	1640 (1227-2053) [42]	1714 (1404-2025) [41]	1,0	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Groß <i>et al.</i> (47)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-BNT (8)	BNT-BNT (n.r.)	2	S-Ig (Roche)	8815* (n.r.) [26]	1086* (n.r.) [15]	8,1	NT50 (Alfa pseudovírus)	2744* (n.r.) [25]	709* (n.r.) [14]	3,9
Havervall <i>et al.</i> (40)	Suécia	Primário	OBS	AZ-BNT (13)	BNT-BNT (3)	2-8	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	AU/ml (WT)	35*† (n.r.) [116]	30*† (n.r.) [101]	1,2
Hillus <i>et al.</i> (13)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-BNT (10)	BNT-BNT (3)	3-4	RBD-IgG S/Co (SeraSpot)	5,6*§ (5,1-6,1) [104]	5,4*§ (4,8-5,9) [174]	-	% inibição (sVNT pseudovírus)	97,1*§ (96,9-97,3) [94]	96,6*§ (95,5-97,2) [101]	-
Liu <i>et al.</i> (i) (7)	Reino Unido	Primário	TC	AZ-BNT (4)	BNT-BNT (4)	4	S-IgG (Nexelis)	12 906 (11 404-14 604) [104]	14 080 (12 491-15 871) [109]	0,9	NT50 (pseudovírus)	515 (430-617) [101]	574 (475-694) [102]	0,9
Liu <i>et al.</i> (ii) (7)	Reino Unido	Primário	TC	BNT-AZ (4)	BNT-BNT (4)	4	S-IgG (Nexelis)	7133 (6415-7932) [109]	14 080 (12 491-15 871) [109]	0,5	NT50 (pseudovírus)	383 (317-463) [104]	574 (475-694) [102]	0,7
Pozzetto <i>et al.</i> (27)	França	Primário	OBS	AZ-RNA (12)	BNT-BNT (4)	4	RBD-IgG (Liaison)	1068*† (814-1682) [31]	944*† (608-1394) [29]	1,0	% inibição (sVNT pseudovírus)	99*§ (89-100) [31]	62*§ (34-93) [29]	-
Schmidt <i>et al.</i> (43)	Suécia	Primário	OBS	AZ-RNA (11)	RNA-RNA (5)	2	RBD-IgG (Euro-immun)	3630* (3721) [96]	4932 (4239) [62]	0,7	% inibição (sVNT pseudovírus)	100*†§ (100-100) [96]	100*†§ (100-100) [62]	-

Tenbusch <i>et al.</i> (44)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-BNT (9)	BNT-BNT (3)	2	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	AU/ml (sVNT pseudovírus)	3377* (n.r.) [482]	1789* (n.r.) [537]	1,9
Thurm <i>et al.</i> (45)	Alemanha	Primário	OBS	AZ-RNA (11)	RNA-RNA (5)	4	S1-IgG (Thermo-Fisher)	2411 (1689-3441) [21]	1755 (1219-2527) [22]	1,4	% inibição (WT)	99,1*§ (98,7-99,6) [42]	99,0*§ (98,3-99,6) [38]	-
Vallée <i>et al.</i> (48)	França	Primário	OBS	AZ-BNT (12)	BNT-BNT (4)	5-6	S-IgG (Abbott)	7268,6 (6501,3-8128,3) [130]	10 734,9 (9141,1-12 589,3) [67]	0,7	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Atmar <i>et al.</i> (i) (17) <sup>a</sup>	EUA	Reforço	TC	MOD-MOD-JNJ (19)	MOD-MOD-MOD (16)	2	S-Ig (MSD)	3029,4 (2433,2-3771,7) [49]	6799,8 (5771,8-8010,9) [51]	0,4	IU50/ml (D614G pseudovírus)	382,1 (290,5-502,5) [49]	901,8 (727,5-1117,8) [51]	0,4
Atmar <i>et al.</i> (ii) (17) <sup>a</sup>	EUA	Reforço	TC	BNT-BNT-JNJ (21)	BNT-BNT-BNT (24)	2	S-Ig (MSD)	1904,7 (1497,8-2422,2) [51]	3409,1 (2760,7-4209,8) [50]	0,3	IU50/ml (D614G pseudovírus)	216,4 (157,8-296,9) [51]	446,7 (340,3-586,3) [50]	0,5
Munro <i>et al.</i> (i) (9) <sup>f</sup>	Reino Unido	Reforço	TC	BNT-BNT-AZ (16)	BNT-BNT-BNT (14)	4	S-IgG (Nexelis)	13 424 (11 702-15 399) [97]	27 242 (24 148-30 731) [96]	0,5	NT50 (WT pseudovírus)	950 (802-1126) [98]	1789 (1520-2107) [95]	0,5
Munro <i>et al.</i> (ii) (9) <sup>f</sup>	Reino Unido	Reforço	TC	BNT-BNT-JNJ (15)	BNT-BNT-BNT (14)	4	S-IgG (Nexelis)	17 079 (14 488-20 133) [87]	27 242 (24 148-30 731) [96]	0,6	NT50 (WT pseudovírus)	1441 (1188-1749) [75]	1789 (1520-2107) [95]	0,8

† valores aproximados extraídos usando-se o software Plot Digitizer; § excluído da plotagem resumida já que a métrica não é uma titulação ou concentração e, portanto, não é comparável às outras razões. AU: unidades arbitrárias; AZ: AstraZeneca (ChAdOx1-S); BH: Bharat (Covaxin); BNT: Pfizer-BioNTech (BNT162b2); IC: intervalo de confiança; CT: estudo clínico (randomizado ou não randomizado); EUL: Listagem para Uso Emergencial (OMS); GMC: concentração média geométrica; Ig: anticorpo ligante; IQR: intervalo interquartil; IU: unidades internacionais; JNJ: Janssen (Ad26.COV2.S); MOD: Moderna (mRNA-1273); N: número; NAb: anticorpo neutralizante; NT: teste de neutralização; NT50: titulação de anticorpos para 50% de neutralização; OBS: estudo observacional; PRNT: teste de neutralização por redução de placa; RBD: domínio de ligação do receptor; RNA: vacinas de mRNA (BNT162b2 ou mRNA-1273); SP: Sinopharm (BIBP); SV: Sinovac (CoronaVac); sVNT: teste de neutralização com vírus substituto; WT: tipo selvagem.

Código de cores das plataformas vacinais: verde = inativadas; azul = mRNA; laranja = vetorizadas. A cor representa o componente heterólogo que diferencia o esquema do esquema homólogo usado como referência.

<sup>a</sup> Intervalo médio arredondado para a semana mais próxima, ou variação, caso o intervalo médio não esteja especificado.

<sup>b</sup> A administração da SP a indivíduos que tenham recebido anteriormente dois doses da SV foi considerada reforço homólogo para fins desta comparação. Grupos separados receberam as doses de BNT de 30 µg (dose total) e 15 µg (dose fracionada); os que receberam a dose de 30 µg foram incluídos aqui, refletindo a formulação constante da EUL da OMS.

<sup>c</sup> Compartilhado com o SAGE em 5 de outubro de 2021.

<sup>d</sup> Comparações envolvendo números totais de doses diferentes foram excluídas (por ex., JNJ-BNT e BNT-BNT-BNT).

<sup>e</sup> Dados de indivíduos com idade >55 anos (em contraste com <55 anos) foram incluídos devido à presença de comparadores de RNA homólogos e comparadores vetorizados homólogos.

<sup>f</sup> O estudo envolveu 18 centros, divididos em três grupos, com diferentes marcas de vacina de COVID-19 em cada grupo, tanto aprovadas na EUL quanto não aprovadas. Comparações envolvendo produtos não incluídos na EUL ou doses fracionadas de produtos da EUL foram excluídas. Algumas comparações envolveram participantes de grupos de estudos separados.

## Referências

1. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) – 7 December 2021 [Reunião do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) – 7 de dezembro de 2021] ([http://www.who.int/news-room/events/detail/2021/12/07/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-\(sage\)-7-december-2021](http://www.who.int/news-room/events/detail/2021/12/07/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)-7-december-2021), acesso em 15 de dezembro de 2021).
2. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Nothacker M, Lange S *et al.* Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol.* 2016;80:3-7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.006.
3. Araos R, Jara A. Covid-19 vaccine effectiveness assessment in Chile – 25 October 2021 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/chile\\_rafael-araos\\_who-vr-call\\_25oct2021.pdf?sfvrsn=7a7ca72a\\_7](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/chile_rafael-araos_who-vr-call_25oct2021.pdf?sfvrsn=7a7ca72a_7), acesso em 29 de novembro de 2021).
4. Skowronski DM, Setayeshgar S, Febriani Y, Ouakki M, Zou M, Talbot D *et al.* Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada. *medRxiv.* doi: 10.1101/2021.10.26.21265397.
5. Martinez-Baz I, Trobajo-Sanmartin C, Miqueleiz A, Guevara M, Fernandez-Huerta M, Burgui C *et al.* Product-specific COVID-19 vaccine effectiveness against secondary infection in close contacts, Navarre, Spain, April to August 2021. *Euro Surveill.* 2021;26. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100894.
6. Wanlapakorn N, Suntronwong N, Phowatthanasathian H, Yorsaeng R, Vichaiwattana P, Thongmee T *et al.* Safety and immunogenicity of heterologous and homologous inactivated and adenoviral-vectored COVID-19 vaccines in healthy adults. *medRxiv.* doi: 10.1101/2021.11.04.21265908.
7. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ *et al.* Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021;398:856-69. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01694-9.
8. Li J, Hou L, Guo X, Jin P, Wu S, Zhu J *et al.* Heterologous prime-boost immunization with CoronaVac and Convidecia. *medRxiv.* doi: 10.1101/2021.09.03.21263062.
9. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D *et al.* Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* doi: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3.
10. Angkasekwinai N, Niyomnaitham S, Sewatanon J, Phumiamorn S, Sukapirom K, Senawong S *et al.* The immunogenicity and safety of different COVID-19 booster vaccination following CoronaVac or ChAdOx1 nCoV-19 primary series. *medRxiv.* doi: 10.1101/2021.11.29.21266947.
11. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Nguyen Van-Tam JS, Snape MD *et al.* Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet.* 2021;397:2043-6. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01115-6.
12. Normark J, Vikstrom L, Gwon YD, Persson IL, Edin A, Bjorsell T *et al.* Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *N Eng J Med.* 2021;385:1049-51. doi: 10.1056/NEJMc2110716.
13. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Vanshylla K, Hastor H, Thibeault C *et al.* Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1255-65. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00357-X.
14. Benning L, Tollner M, Hidmark A, Schaiër M, Nusschag C, Kalble F *et al.* Heterologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 prime-boost vaccination induces strong humoral responses among health care workers. *Vaccines.* 2021;9:857. doi: 10.3390/vaccines9080857.
15. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Van-Tam JSN, Snape MD *et al.* Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet.* 2021;397:2043-6. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01115-6.
16. Powell AA, Power L, Westrop S, McOwat K, Campbell H, Simmons R *et al.* Real-world data shows increased reactogenicity in adults after heterologous compared to homologous prime-boost COVID-19 vaccination, March-June 2021, England. *Euro Surveill.* 2021;26:07. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.28.2100634.
17. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM *et al.* Heterologous SARS-CoV-2 booster vaccinations -preliminary report. *medRxiv.* doi: 10.1101/2021.10.10.21264827.
18. Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S *et al.* Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. *medRxiv.* doi: 10.1101/2021.12.02.21267156.
19. WHO. Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COVID.S (COVID-19) vaccine [Recomendações provisórias para o uso da vacina Janssen Ad26.COVID.S (COVID-19)] ([www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COVID.S-2021.1](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COVID.S-2021.1), acesso em 15 de dezembro de 2021).

20. WHO. Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons [Recomendações provisórias para um esquema primário estendido com uma dose adicional da vacina de COVID-19 em pessoas imunocomprometidas] ([https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-immunocompromised-persons](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-immunocompromised-persons), acesso em 15 de dezembro de 2021).
21. WHO. WHO SAGE roadmap for prioritizing the use of COVID-19 vaccines in the context of limited supply: an approach to inform planning and subsequent recommendations based upon epidemiologic setting and vaccine supply scenarios [Roteiro do SAGE da OMS para priorização do uso de vacinas de COVID-19 no contexto de oferta limitada: abordagem para embasamento do planejamento e recomendações subsequentes com base no contexto epidemiológico e nos cenários de abastecimento de vacinas] (<https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>, acesso em 15 de dezembro de 2021).
22. Interim process and methods for developing rapid guidelines on COVID-19. fNational Institute for Health and Care Excellence; 2020 (<https://www.nice.org.uk/process/pmg35/chapter/appendix-search-strategy-for-medline-ovid-platform>, acesso em 1 de outubro de 2021).
23. Gram MA, Nielsen J, Schelde AB, Nielsen KF, Moustsen-Helms IR, Bjørkholm Sørensen AK *et al.* Vaccine effectiveness when combining the ChAdOx1 vaccine as the first dose with an mRNA COVID-19 vaccine as the second dose. medRxiv. doi: 10.1101/2021.07.26.21261130.
24. Nordstrom P, Ballin M, Nordstrom A. Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: A nationwide cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2021;100249. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100249.
25. Starrfelt J, Buanes EA, Juvet LK, Lyngstad TM, Isaksson Rø GØ, Veneti L *et al.* Age and product dependent vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and hospitalisation among adults in Norway: a national cohort study, January-September 2021. medRxiv. doi: 10.1101/2021.11.12.21266222.
26. Poukka E, Baum U, Palmu AA, Lehtonen TO, Salo H, Nohynek H *et al.* Cohort study of Covid-19 vaccine effectiveness among healthcare workers in Finland, December 2020 – October 2021. medRxiv. doi: 10.1101/2021.11.03.21265791.
27. Pozzetto B, Legros V, Djebali S, Barateau V, Guibert N, Villard M *et al.* Immunogenicity and efficacy of heterologous ChadOx1/BNT162b2 vaccination. Nature. 2021. doi: 10.1038/s41586-021-04120-y.
28. Prieto-Alhambra D, Hermosilla E, Coma E, Xie C, Feng S, Cabezas C *et al.* Comparative effectiveness and safety of homologous two-dose ChAdOx1 versus heterologous vaccination with ChAdOx1 and BNT162b2: a cohort analysis. Research Square preprint. 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-1074858/v1/
29. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Gower C, Ramsay M, Bernal JL. Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study. medRxiv. 2021;2021.11.15.21266341. doi: 10.1101/2021.11.15.21266341.
30. SAGE. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 4-8 October 2021, session 4.5 ([https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Slidedeck\\_Oct2021.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Slidedeck_Oct2021.pdf), acesso em 29 de novembro de 2021).
31. Kant R, Dwivedi G, Zaman K, Sahay RR, Sapkal G, Kaushal H *et al.* Immunogenicity and safety of a heterologous prime- boost COVID-19 vaccine schedule: ChAdOx1 vaccine Covishield followed by BBV152 Covaxin. J Travel Med. 2021. doi: 10.1093/jtm/taab166.
32. Mahasirimongkol S, Khunphon A, Kwangsukstid O, Sapsutthipas S, Wichaidit M, Rojanawiwat A *et al.* Immunogenicity and adverse events of priming with inactivated whole SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) followed by boosting the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. medRxiv. doi: 10.1101/2021.11.05.21264700.
33. Yorsaeng R, Vichaiwattana P, Klinfueng S, Wongsrisang L, Sudhinaraset N, Vongpunsawad S *et al.* Immune response elicited from heterologous SARS-CoV-2 vaccination: Sinovac (CoronaVac) followed by AstraZeneca (Vaxzevria). medRxiv. doi: 10.1101/2021.09.01.21262955.
34. Wanlapakorn N, Yorsaeng R, Phowatthanasathian H, Suntronwong N, Kanokudom S, Sudhinaraset N *et al.* Immunogenicity of heterologous prime/boost inactivated and mRNA COVID-19 vaccine. medRxiv. doi: 10.1101/2021.11.20.21266644.
35. Keskin AU, Bolukcu S, Ciragil P, Topkaya AE. SARS-CoV-2 specific antibody responses after third CoronaVac or BNT162b2 vaccine following two-dose CoronaVac vaccine regimen. J Med Virol. 2021. doi: 10.1002/jmv.27350.
36. Pun Mok CK, Cheng SMS, Chen C, Yiu K, Chan T-O, Lai KC *et al.* A RCT of a third dose CoronaVac or BNT162b2 vaccine in adults with two doses of CoronaVac. medRxiv. doi: 10.1101/2021.11.02.21265843.
37. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Morillas Ramos G *et al.* Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. Nat Med. 2021;27:1525-9. doi: 10.1038/s41591-021-01449-9.
38. Brehm TT, Thompson M, Ullrich F, Schwinge D, Addo MM, Spier A *et al.* Low SARS-CoV-2 infection rates and high vaccine-induced immunity among German healthcare workers at the end of the third wave of the COVID-19 pandemic. Int J Hyg Environ Health. 2021;238:113851. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113851.

39. Dimeglio C, Herin F, Da-Silva I, Jouglu I, Pradere C, Porcheron M *et al.* Heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination: neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis.* 2021. doi: 10.1093/cid/ciab705.
40. Havervall S, Marking U, Gordon M, Ng H, Greilert-Norin N, Lindbo S *et al.* Neutralization of VOCs including Delta one year post COVID-19 or vaccine. *medRxiv.* doi: 10.1101/2021.08.12.21261951.
41. Normark J, Vikström L, Gwon Y-D, Persson I-L, Edin A, Björnell T *et al.* Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA- 1273 Vaccination. *N Eng J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMc2110716.
42. Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of booster vaccinations after Ad26.COV2.S priming. *medRxiv.* doi: 10.1101/2021.10.18.21264979.
43. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med.* 2021;27:1530-5. doi: 10.1038/s41591-021-01464-w.
44. Tenbusch M, Schumacher S, Vogel E, Priller A, Held J, Steininger P *et al.* Heterologous prime-boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:1212-3. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00420-5.
45. Thurm C, Reinhold A, Borucki K, Kahlfuss S, Feist E, Schreiber J *et al.* Anti-SARS-CoV-2 vaccination does not induce the formation of autoantibodies but provides humoral immunity following heterologous and homologous vaccination regimens: Results from a clinical and prospective study within professionals of a German University Hospital. *medRxiv.* doi: 10.1101/2021.11.01.21265737.
46. Glockner S, Hornung F, Baier M, Weis S, Pletz MW, Deinhardt-Emmer S *et al.* Robust neutralizing antibody levels detected after either SARS-CoV-2 vaccination or one year after infection. *Viruses.* 2021;13:05. doi: 10.3390/v13102003.
47. Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D *et al.* Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. *medRxiv.* doi: 10.1101/2021.05.30.21257971.
48. Vallee A, Vasse M, Mazaux L, Bonan B, Amiel C, Zia-Chahabi S *et al.* An immunogenicity report for the comparison between heterologous and homologous prime-boost schedules with ChAdOx1-S and BNT162b2 vaccines. *J Clin Med.* 2021;10:3817. doi: 10.3390/jcm10173817.

### Fonte financiadora

Membros do SAGE e membros do grupos de trabalho do SAGE não recebem nenhuma remuneração da OMS para qualquer trabalho relacionado ao SAGE. A secretaria do SAGE é financiada por meio das doações principais da OMS.

### Acknowledgements

Este documento foi elaborado mediante consulta com:

Externos: Current members of the Strategic Advisory Group of Experts ([SAGE](#)) on Immunization and the [SAGE Working Group on COVID-19 Vaccines](#).

OMS: Edward Parker, Shalini Desai, Annelies Wilder-Smith, Joachim Hombach, Melanie Marti.

A OMS continua monitorando a situação, atenta a quaisquer mudanças que possam afetar esta orientação provisória. Em caso de mudanças, a OMS publicará nova atualização. Caso contrário, esta orientação provisória será válida por dois anos após a data de sua publicação.

© **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-19/22-0021