

COVID-19

INFORMAÇÕES REGIONAIS E GLOBAIS CONSOLIDADAS SOBRE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO (EAPV) CONTRA COVID-19 E OUTRAS ATUALIZAÇÕES

37º relatório

WASHINGTON, DC

Atualização: 7 de julho de 2022

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS
Américas

Conhecer. Preparar. Agir.

www.paho.org/coronavirus

Sumário

| | |
|---|-----------|
| Relatórios oficiais dos programas de farmacovigilância | 3 |
| ARGENTINA | 3 |
| CANADÁ | 3 |
| ESTADOS UNIDOS | 5 |
| Publicações sobre possíveis sinais de segurança identificados no uso de vacinas contra COVID-19 | 6 |
| Eficácia e segurança da vacina ZF2001 contra COVID-19 baseada em dímero RBD em adultos | 6 |
| Segurança e imunogenicidade da vacina FINLAY-FR-1A em participantes convalescentes de COVID-19: ensaio clínico de fase 2a aberto e duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, fase 2b, sem interrupções | 7 |
| Mudança no risco de COVID-19 ao longo do tempo após a vacinação com CoronaVac: estudo caso-controlado com teste negativo | 9 |
| Análise de infecções de escape pós-vacinação por COVID-19 entre adultos com HIV nos Estados Unidos | 10 |
| Atualizações | 12 |
| A Agência Europeia de Medicamentos recomenda a autorização da vacina Nuvaxovid contra COVID-19 para adolescentes de 12 a 17 anos | 12 |
| A Agência Europeia de Medicamentos recomenda a autorização da vacina Valneva contra COVID-19 | 12 |
| Esclarecimentos/Conclusões sobre eventos apresentados em comunicações anteriores | 14 |
| Declaração provisória do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização da OMS sobre imunidade híbrida e aumento das taxas de soroprevalência na população | 14 |
| Recomendações provisórias do Comitê Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) da OMS sobre o uso da vacina Janssen contra COVID-19 | 16 |
| Outras atualizações relacionadas | 18 |
| Decisões das Autoridades Reguladoras Regionais | 18 |
| A FDA divulga um memorando com recomendações sobre a seleção da cepa da vacina contra COVID-19 | 18 |
| O Instituto de Saúde Pública do Chile (ISP) atualiza as fichas técnicas das vacinas Moderna e Pfizer-BioNTech contra COVID-19 | 19 |

ARGENTINA

Em 31 de maio, 102.986.911 doses de vacinas contra COVID-19 foram administradas a pessoas com 3 anos de idade ou mais em todas as 24 jurisdições do país. Um total de 61.708 eventos adversos pós-vacinação (EAPV) foram relatados (59,9/100.000 doses administradas). Do total de notificações, 69% corresponderam a mulheres, e a média de idade tanto para mulheres quanto para homens foi de 41 anos. Dos eventos relatados, 4,17% foram descritos como graves.

Usando a definição da Brighton Collaboration e o algoritmo de causalidade da OMS, foram analisados 13 casos de síndrome de trombose com trombocitopenia (STT). Onze desses eventos foram classificados como indeterminados ou B1, ao passo que dois foram classificados como indeterminados ou B2.¹ Os casos ocorreram em indivíduos entre 18 e 70 anos, sendo nove mulheres e quatro homens. Todos os eventos ocorreram após a administração da primeira dose de uma vacina de vetor viral não replicante. O intervalo entre a vacinação e o evento foi em média de 10 dias (intervalo 1–24). Quatro dos casos resultaram em morte.

Fonte: Ministério da Saúde da Argentina Campanha Nacional de Vacinação contra COVID-19. 18º Relatório de Vigilância de Segurança de Vacinas. Junho de 2022. Disponível em espanhol em: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-07/informe-conaseva_18-06-2022.pdf.

CANADÁ

Em 24 de junho de 2022, foram administradas 58.112.512 doses da vacina Pfizer-BioNTech contra COVID-19, 24.293.492 doses da vacina Moderna, 2.812.562 doses da vacina AstraZeneca e Covishield (vacina AstraZeneca fabricada pelo Serum Institute of India) e 22.022 doses da vacina Janssen.

Na mesma data, havia 48.670 notificações individuais de um ou mais EAPV (57/100.000 doses administradas). Destes, 9.878 relatos envolveram eventos graves (11,6 por 100.000 doses administradas).

Até o momento, houve 105 relatos de STT, dos quais 64 foram associados à vacina AstraZeneca Vaxzevria/Covishield, 28 à vacina Pfizer-BioNTech/Comirnaty e 12 à vacina Moderna/Spikevax. Entre as 64 notificações de STT após a administração da vacina AstraZeneca Vaxzevria/Covishield, o início dos sintomas ocorreu entre três horas e 48 dias após a vacinação; a mediana de idade foi de 57 anos (faixa etária de 34 a 88 anos); 55 casos notificados ocorreram após a primeira dose da vacina; 29 tiveram resultados laboratoriais mostrando a presença

¹ Manual de Vigilância de Eventos Adversos Após Vacinação na Região das Américas. Washington, DC: Organização Pan-Americana da Saúde; 2021. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em espanhol em: <https://doi.org/10.37774/9789275323861>.

de anticorpos antifator 4 plaquetário (PF4), indicando trombocitopenia trombótica imune induzida por vacina (VITT); e seis dos casos resultaram em óbito (esses óbitos ainda estão em investigação).

Na mesma data, havia 1.097 notificações de miocardite/pericardite, como segue:

- 657 casos notificados ocorreram após a administração da vacina Pfizer-BioNTech Comirnaty. O número de notificações é maior do que seria esperado na população geral de homens e mulheres com menos de 30 anos, e a maioria dos casos notificados ocorreu após a segunda dose.
- 414 casos notificados ocorreram após a administração da vacina Moderna/Spikevax. O número de notificações é superior ao esperado na população geral, principalmente entre homens e mulheres com idade inferior a 40 anos e após a segunda dose.
- 15 casos notificados ocorreram após a administração da vacina AstraZeneca Vaxzevria/Covishield.
- 11 relatórios não especificaram a vacina.

Houve 355 casos notificados de óbitos pós-vacinação. Após uma revisão médica, foi determinado que 110 dessas mortes provavelmente não estariam ligadas à administração de uma vacina contra COVID-19; 195 óbitos não puderam ser classificados por falta de informação; e 50 mortes ainda estão sob investigação.

A tabela a seguir detalha o número e a taxa (por 100.000 doses administradas) dos principais eventos adversos de interesse especial (EAIE), por vacina.

| Número de notificações e taxa de notificação dos principais eventos adversos de interesse especial (EAIE) (por 100.000 doses administradas), por vacina, na população geral, em 24 de junho de 2022 | | | | | | | |
|---|--|-----------------|--|---------|--|--------------------------|--|
| Categoria | EAIE | Vacina | | | | | |
| | | Pfizer-BioNTech | | Moderna | | Covishield e AstraZeneca | |
| | | N* | Taxa (por 100.000 doses administradas) | N* | Taxa (por 100.000 doses administradas) | N* | Taxa (por 100.000 doses administradas) |
| Doenças autoimunes | Síndrome de Guillain-Barré | 8 | 0,01 | 5 | 0,02 | 8 | 0,28 |
| | Trombocitopenia | 95 | 0,16 | 33 | 0,14 | 51 | 1,81 |
| Sistema cardiovascular | Infarto do miocárdio | 84 | 0,14 | 26 | 0,11 | 9 | 0,32 |
| | Miocardite/pericardite | 657 | 1,13 | 414 | 1,70 | 15 | 0,53 |
| Sistema circulatório | Vasculite cutânea | 23 | 0,04 | 10 | 0,04 | 9 | 0,32 |
| | Trombose venosa profunda | 178 | 0,31 | 81 | 0,33 | 77 | 2,74 |
| | Embolia pulmonar | 258 | 0,44 | 106 | 0,44 | 137 | 4,87 |
| | Trombose | 174 | 0,30 | 46 | 0,19 | 92 | 3,27 |
| | Síndrome de trombose com trombocitopenia (STT) | 29 | 0,05 | 12 | 0,05 | 64 | 2,28 |
| Sistema hepático e renal | Lesão renal aguda | 40 | 0,07 | 24 | 0,10 | 7 | 0,25 |
| | Lesão hepática | 23 | 0,04 | 11 | 0,05 | 3 | 0,11 |
| Sistema nervoso e sistema nervoso central | Paralisia de Bell/paralisia facial | 118 | 0,20 | 34 | 0,14 | 12 | 0,43 |
| | Acidente vascular cerebral | 139 | 0,24 | 60 | 0,25 | 39 | 1,39 |
| Outros sistemas | Anafilaxia | 627 | 1,08 | 188 | 0,77 | 29 | 1,03 |
| Desfechos da gravidez | Aborto espontâneo | 64 | 0,11 | 19 | 0,08 | 1 | 0,04 |
| Sistema cutâneo | Eritema multiforme | 29 | 0,05 | 18 | 0,07 | 3 | 0,11 |

Fonte: Agência de Saúde Pública do Canadá. Relatório canadense de segurança da vacina contra COVID-19. Ottawa: Agência de Saúde Pública do Canadá; 8 de julho de 2022. <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/>. Dados reproduzidos pela OPAS/OMS.

*N = número de notificações. Observação: não foram incluídas as informações sobre a vacina Janssen, devido ao pequeno número de casos notificados.

ESTADOS UNIDOS

A seguir, informações atualizadas dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA sobre eventos adversos graves de interesse especial:

A síndrome de trombose com trombocitopenia (STT) após a vacinação contra COVID-19 com a vacina Janssen (J&J/Janssen) é rara e ocorreu em aproximadamente quatro casos por milhão de doses administradas nos Estados Unidos. Uma revisão de série de casos indica uma relação causal entre a vacina contra COVID-19 da Janssen e a STT. Os cientistas do CDC fizeram revisões detalhadas dos casos notificados de STT e os resultados foram publicados nos seguintes artigos:

- U.S. Case Report of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after vaccination with Ad26.COV2.S, de 2 de março a 21 de abril de 2021.

- Case series of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after COVID-19 vaccination – United States, December 2020–August 2021.
- TTS-CDC Update Document.

Relatos de mortes após a vacinação contra COVID-19 são raros. Entre 14 de dezembro de 2020 e 6 de julho de 2022, mais de 597 milhões de doses da vacina contra COVID-19 foram administradas nos Estados Unidos. Durante esse período, o Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) recebeu 15.380 notificações preliminares de morte (0,0026%) em pessoas que receberam uma vacina contra COVID-19. O acompanhamento subsequente identificou nove mortes consideradas causalmente associadas à administração da vacina J&J/Janssen contra COVID-19.

Fonte: Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) Eventos Adversos Seleccionados Relatados após a Vacinação contra COVID-19. Atualização 7 de julho de 2022. Observação: o site é atualizado periodicamente, pelo que os dados podem diferir no momento da publicação deste informativo. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>.

Publicações sobre possíveis sinais de segurança identificados no uso de vacinas contra COVID-19

Eficácia e segurança da vacina ZF2001 contra COVID-19 baseada em dímero RBD em adultos

Um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em adultos foi publicado em 2 de junho de 2022 para investigar a eficácia e confirmar a segurança da vacina contra COVID-19 baseada no domínio de ligação ao receptor (RBD), ZF2001, com hidróxido de alumínio como adjuvante.

O estudo foi realizado em 31 centros clínicos situados no Uzbequistão, na Indonésia, no Paquistão e no Equador. Um centro adicional na China foi incluído apenas na avaliação de segurança.

Os participantes com 18 anos ou mais foram aleatoriamente designados em uma proporção de 1:1 para receber um total de três doses de 25 µg (30 dias de intervalo) de ZF2001 ou placebo.

O desfecho primário foi o início da doença sintomática de COVID-19 (confirmada por PCR), pelo menos sete dias após o recebimento da terceira dose. Os principais desfechos secundários de eficácia foram COVID-19 grave a crítica (incluindo morte relacionada à COVID-19) ocorrendo pelo menos sete dias após o recebimento da terceira dose.

Entre 12 de dezembro de 2020 e 15 de dezembro de 2021, um total de 28.873 participantes receberam pelo menos uma dose de ZF2001 ou placebo e foram incluídos na análise de segurança; destes, 25.193 completaram o esquema de três doses, com acompanhamento de aproximadamente seis meses.

Na análise de eficácia, 158 casos de desfecho primário foram relatados entre 12.625 participantes no grupo ZF2001 e 580 casos entre 12.568 participantes no grupo-placebo, para uma eficácia da vacina de 75,7% (IC 95%, 71,0 a 79,8).

A doença COVID-19 grave a crítica ocorreu em seis participantes no grupo ZF2001 e em 43 no grupo-placebo, com eficácia da vacina de 87,6% (IC 95%, 70,6 a 95,7).

Houve duas mortes relacionadas à COVID-19 entre os participantes do grupo da vacina e 12 mortes no grupo do placebo, com eficácia da vacina de 86,5% (IC 95%, 38,9 a 98,5).

A incidência total de eventos adversos e de eventos adversos graves foi semelhante nos dois grupos e não houve mortes relacionadas à vacina. A maioria das reações adversas (98,5%) foi de grau 1 ou 2.

Os autores concluem que, em uma grande coorte de adultos, a vacina ZF2001 mostrou-se segura e efetiva contra COVID-19 sintomática e grave a crítica por pelo menos seis meses após a vacinação completa.

Fonte: Lianpan Dai et al. Efficacy and Safety of the RBD-Dimer-Based COVID-19 Vaccine ZF2001 in Adults. N Engl J Med 2022; 386:2097–2111 DOI: 10.1056/NEJMoa2202261. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202261>.

Segurança e imunogenicidade da vacina FINLAY-FR-1A em participantes convalescentes de COVID-19: ensaio clínico de fase 2a aberto e duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, fase 2b, sem interrupções

Em 9 de junho de 2022, foi publicado um estudo com os resultados do ensaio clínico de fase 2, que avaliou a vacina FINLAY-FR-1A em pessoas convalescentes de COVID-19.

O estudo estudou 450 participantes convalescentes com histórico de COVID-19 assintomática, leve ou moderada no Instituto Nacional de Hematologia e Imunologia e no Centro Nacional de Educação Sexual em Havana, Cuba.

O estudo incluiu adultos de 19 a 78 anos que se recuperaram da COVID-19 e tiveram um teste PCR negativo pelo menos dois meses antes do início do estudo e sem histórico de vacinação contra COVID-19.

A fase 2 foi realizada sequencialmente em duas etapas. A primeira etapa para avaliar a segurança compreendeu um estudo aberto e não controlado de fase 2a em participantes com idades entre 60 e 78 anos que receberam uma dose única da vacina FINLAY-FR-1A [50 µg de domínio de ligação ao receptor dimérico recombinante (RBD)]. A segunda etapa compreendeu o estudo de fase 2b, duplo-cego, controlado por placebo em participantes de 19 a 78 anos, em que os participantes foram distribuídos aleatoriamente (4:1) em dois grupos: um grupo vacinado com uma dose única da vacina FINLAY-FR-1A e um grupo de controle (placebo) no qual foi injetado com um excipiente de vacina.

Os desfechos primários foram segurança, avaliada 28 dias após a vacinação pela ocorrência de eventos adversos graves em todos os participantes, e resposta imune bem-sucedida, avaliada por ELISA de anticorpos neutralizantes, e definida como títulos de neutralização de vírus substitutos de metade do máximo (sVNT₅₀) de 250 ou mais.

Todos os participantes aleatoriamente designados foram incluídos na análise de segurança (população de segurança) e a imunogenicidade foi avaliada em participantes sem interrupções do estudo (população por protocolo).

De 9 a 17 de abril de 2021, foram recrutados 450 voluntários. O estudo incluiu 20 participantes com idades entre 60 e 78 anos no estudo aberto de fase 2a de grupo único, e 430 participantes foram aleatoriamente designados para o grupo experimental (n=344) ou controle (n=86) no estudo de fase 2b dos participantes de 19 a 78 anos. Dos voluntários da fase 2a, 95% (19/20) alcançaram uma resposta imune bem-sucedida após a vacinação.

Nenhum evento adverso grave associado à vacina foi relatado em toda a população do estudo. Eventos adversos menores foram encontrados, sendo o mais comum a dor no local da injeção [105 (29%) de 364 no grupo de intervenção; 13 (15%) de 86 no grupo placebo].

Uma resposta imune bem-sucedida foi encontrada em 289 (81%) de 358 participantes 28 dias após a vacinação. No entanto, no grupo-controle, a resposta imune bem-sucedida estava presente em apenas quatro dos 81 participantes (5%) no mesmo período.

Um aumento de 31 vezes na IgG anti-RBD foi detectado em relação à concentração pré-vacinação e a taxa de soroconversão foi de 84% (em 302 de 358 participantes no dia 28 após a vacinação). Os títulos médios geométricos do teste de neutralização de vírus vivos aumentou de 15,4 (IC 95% 10,3–23,2) para 400,3 (272,4–588,1) e alta resposta foi encontrada contra as variantes de interesse Alfa, Beta e Delta.

Os autores concluíram que uma única dose da vacina FINLAY-FR-1A contra SARS-CoV-2 fortaleceu a imunidade natural preexistente, com excelente perfil de segurança. A vacina mostrou-se segura, com boa tolerabilidade, como demonstrado pelo fato de que a maioria das reações locais e sistêmicas foram leves. Foram induzidos anticorpos de domínio de ligação ao receptor (RBD:hACE2) na maioria dos voluntários após uma única dose da vacina, demonstrando sua imunogenicidade.

Fonte: Rolando Ochoa-Azze et al. Safety and immunogenicity of the FINLAY-FR-1A vaccine in COVID-19 convalescent participants: an open-label phase 2a and double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b, seamless, clinical trial. *Lancet Respir Med* 2022 publicado on-line em 9 de junho de 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00100-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00100-X/fulltext).

Mudança no risco de COVID-19 ao longo do tempo após a vacinação com CoronaVac: estudo caso-controle com teste negativo

Em 13 de junho de 2022, foi publicado um estudo caso-controle com teste negativo, com o objetivo de estimar a mudança nas probabilidades de COVID-19 no estado de São Paulo, Brasil; em outras palavras, uma mudança na efetividade da vacina CoronaVac (Sinovac Biotech) ao longo do tempo após a conclusão da série primária da vacina de vírus inteiro inativada.

Foram coletados dados de nível individual sobre características demográficas e clínicas, testagem de SARS-CoV-2 e vacinação contra COVID-19 de quatro bancos de dados: o registro de exames laboratoriais do estado de São Paulo (GAL), bancos de dados nacionais de vigilância que cobrem doenças respiratórias agudas (e-SUS) e doença respiratória aguda grave (SIVEP-Gripe) e o registro de vacinas do estado de São Paulo (Vacina Já) abrangendo todas as pessoas vacinadas no estado de São Paulo. Os participantes eram adultos com 18 anos ou mais, residentes no estado de São Paulo, que haviam recebido duas doses de CoronaVac, não tinham infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente antes da vacinação e foram submetidos ao teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 de 17 de janeiro de 2021 a 14 de dezembro de 2021.

Os casos (infecções confirmadas com resultados de teste positivos) foram pareados para testar controles negativos por idade (em faixas de 5 anos), município de residência, status do profissional de saúde e semana epidemiológica do teste RT-PCR.

Para as principais medidas de desfecho, a RT-PCR confirmou COVID-19 sintomática e admissões hospitalares e óbitos associados.

A regressão logística condicional foi ajustada para sexo, número de comorbidades associadas à COVID-19, raça e doença respiratória aguda anterior.

Entre 202.741 pessoas com 204.137 testes RT-PCR elegíveis para seleção como caso ou controle, 121.785 testes RT-PCR de 121.096 pessoas foram pareados com 43.257 conjuntos de caso-controle para a análise primária.

As razões de chances ajustadas de COVID-19 sintomática aumentaram com o tempo desde a conclusão da série de vacinação.

As razões de chances ajustadas de internação hospitalar ou morte relacionada à COVID-19 aumentaram significativamente com o tempo em comparação com as chances de 14 a 41 dias após a conclusão da série: de 1,25 (intervalo de confiança de 95% 1,04 a 1,51) em 70-97 dias até (1,41 a 2,67) a partir de 182 dias.

Entre as pessoas com idade ≥ 80 anos, aquelas vacinadas 126-153 dias antes da data do teste aumentaram as chances de COVID-19 em relação às vacinadas 14-41 dias antes (razão de

chances 1,58, IC 95% 1,04 a 2,42). No geral, a razão de chances de COVID-19 associada ao tempo desde a vacinação foi de menor magnitude entre 65-79 anos, com uma razão de chances máxima de 1,40 (1,05 a 1,86), e nenhum aumento na razão de chances ao longo do tempo foi observada entre 40-79 anos de idade.

Os autores concluíram que aumentos significativos no risco de desfechos moderados e graves de COVID-19 ocorreram três meses após a vacinação primária com CoronaVac entre pessoas com 65 anos ou mais.

Os resultados moderados e graves da COVID-19 aumentaram ao longo do tempo após a conclusão de uma série primária de CoronaVac em idosos. Os autores sugeriram análises de sensibilidade que possam ser conduzidas para entender o viés em estudos observacionais como esse. Esses achados fornecem evidências de apoio para a implementação de reforços da vacina nessas populações que receberam essa vacina inativada.

Fonte: Matt Hitchings et al. Mudança no risco de COVID-19 ao longo do tempo após a vacinação com CoronaVac: estudo caso-controle com teste negativo BMJ 2022;377: e070102. Publicado em 13 de junho de 2022. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/377/bmj-2022-070102>.

Análise de infecções de escape pós-vacinação por COVID-19 entre adultos com HIV nos Estados Unidos

Em 7 de junho de 2022, foi publicado um estudo com o objetivo de estimar a taxa e o risco de infecções de escape entre pessoas com HIV (PWH) totalmente vacinadas com uma série completa de vacinação contra COVID-19 e pessoas sem HIV (PWoH) nos Estados Unidos.

Esse estudo de coorte usou o projeto *Corona-Infectious-Virus Epidemiology Team (CIVET)-II*, que faz parte do *International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS* – uma colaboração de quatro coortes prospectivas baseadas em registros eletrônicos de saúde de sistemas integrados de saúde e centros de saúde acadêmicos, que contribuem com dados longitudinais para a *North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design*.

PWH adultos que foram totalmente vacinados antes de 30 de junho de 2021 foram pareados com PWoH na data da vacinação completa, idade, raça e etnia e sexo, e foram acompanhados até 31 de dezembro de 2021.

Os principais desfechos foram infecções de escape por COVID-19, definidas como evidência laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 ou diagnóstico de COVID-19 após um paciente ter sido totalmente vacinado.

Foi realizada uma avaliação de 113.994 pacientes (33.029 PWH e 80.965 PWoH), dos quais 70% (80.017) tinham 55 anos ou mais e 92% (104.967) eram do sexo masculino; 41% (47.098) eram negros não hispânicos e 38% (43.218) eram brancos não hispânicos.

Os resultados foram os seguintes:

- A taxa de infecções de escape recorrentes foi maior em PWH vs. PWOH [55 (IC 95%, 52-58) casos por 1.000 pessoas-ano versus 43 (IC 95%, 42-45) casos por 1.000 pessoas-ano].
- O risco de infecção de escape foi 28% maior em PWH vs. PWOH [taxa de risco ajustada, 1,28 (IC 95%, 1,19-1,37)].
- Entre PWH, idade mais jovem (<45 anos vs. 45-54 anos), história de COVID-19 e sem recebimento de uma dose adicional [aHR, 0,71 (IC 95%, 0,58–0,88)] foram associados ao aumento do risco de infecções de escape.
- Não houve associação de escape com supressão da carga viral do HIV, mas a alta contagem de CD4 (ou seja, ≥ 500 células/mm³) foi associada a menos escapes entre PWH.

De acordo com os autores do estudo, o risco de infecção de escape foi baixo em geral (3,8%), porém 28% maior em pessoas com HIV do que em pessoas sem HIV. A taxa e o risco de infecção maiores em pessoas com HIV observados neste estudo sugerem a inclusão abrangente dessa população nas recomendações de doses primárias adicionais em grupos imunocomprometidos.

Fonte: Coburn SB, Humes E, Lang R, et al. Analysis of Postvaccination Breakthrough COVID-19 Infections Among Adults with HIV in the United States. *JAMA Netw Open* 2020. 2022;5(6): e2215934. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.15934. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2793102>.

A Agência Europeia de Medicamentos recomenda a autorização da vacina Nuvaxovid contra COVID-19 para adolescentes de 12 a 17 anos

Em 23 de junho de 2022, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a concessão de uma extensão de indicação para a vacina Nuvaxovid contra COVID-19, inicialmente autorizada para uso em indivíduos com 18 anos ou mais, de modo a incluir a utilização em adolescentes de 12 a 17 anos.

O esquema de vacinação em adolescentes é o mesmo que em adultos: duas doses com três semanas de intervalo.

Um estudo fundamental que incluiu mais de 2.200 adolescentes de 12 a 17 anos mostrou que a resposta de anticorpos contra o SARS-CoV-2 com a Nuvaxovid foi comparável à resposta em adultos jovens de 18 a 25 anos. O teste foi realizado quando a variante Delta do SARS-CoV-2 era dominante e mostrou que a vacina era quase 80% efetiva na prevenção da COVID-19.

Os efeitos colaterais mais comuns em adolescentes de 12 a 17 anos foram principalmente semelhantes aos de pessoas com 18 anos ou mais. Estes incluíram: sensibilidade, dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção; dor de cabeça; dores musculares e articulares; cansaço; mal-estar geral; náusea ou vômito; e febre. A febre foi observada com mais frequência em adolescentes do que em adultos. Esses efeitos são geralmente leves ou moderados e melhoram em poucos dias após a vacinação.

Para saber mais sobre esta recomendação, acesse: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-authorisation-nuvaxovid-adolescents-aged-12-17>.

A Agência Europeia de Medicamentos recomenda a autorização da vacina Valneva contra COVID-19

Em 23 de junho de 2022, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a autorização da vacina Valneva contra COVID-19 para uso na vacinação primária de pessoas de 18 a 50 anos.

A vacina, desenvolvida pela Valneva Austria GmbH, contém partículas inteiras inativadas da cepa original do SARS-CoV-2 e dois tipos de adjuvantes (alumínio e citosina fosfoguanina). O esquema de imunização primária é de duas doses de 0,5 mL cada, com intervalo de quatro semanas.

A imunogenicidade e a segurança da Valneva foram estabelecidas no estudo fundamental Immunobridging VLA2001-301, fase 3, que permite comparar a resposta imune induzida pela vacina em estudo contra a resposta induzida por outra vacina, nesse caso a Vaxzevria. Esse estudo envolveu 2.975 indivíduos com 30 anos ou mais e 1.042 participantes com idades entre

18 e 29 anos, que foram incluídos em um grupo de tratamento aberto e não randomizado, com acompanhamento a ser avaliado até o mês 12 após a primeira dose.

Os resultados mostraram que a imunogenicidade induzida pela Valneva em pessoas entre 18 e 50 anos foi semelhante à induzida pela Vaxzevria, mas não foi possível estabelecer a imunogenicidade da Valneva em pessoas com mais de 50 anos; portanto, seu uso não é recomendado nessa faixa etária.

Os efeitos colaterais mais comuns observados nesse estudo com Valneva foram dor no local da injeção, cansaço, dor de cabeça, dor muscular, náusea e vômito.

Para saber mais sobre esta recomendação, acesse: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-valnevas-covid-19-vaccine-authorisation-eu>.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information_en.pdf.

Declaração provisória do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização da OMS sobre imunidade híbrida e aumento das taxas de soroprevalência na população

Em 1º de junho de 2022, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE), da OMS, divulgou uma declaração provisória sobre imunidade híbrida e aumento das taxas de soroprevalência populacional. Segue um resumo do relatório do SAGE:

A exposição ao SARS-CoV-2 por meio de infecção ou vacinação desencadeia a produção de anticorpos no sangue, denominado soroconversão. É um desafio inferir o nível de proteção em nível populacional contra infecção e/ou desfechos graves a partir de estimativas de soroprevalência, devido aos múltiplos fatores que podem afetar o nível de anticorpos produzidos por um indivíduo. Além disso, as estimativas de soroprevalência são baseadas apenas nas medidas de anticorpos e não incorporam medidas de imunidade mediada por células, que é um componente importante da proteção imunológica geral.

As evidências sugerem que a imunidade híbrida oferece proteção superior contra desfechos graves devido à COVID-19 em comparação com a imunidade induzida por infecção ou induzida por vacina apenas. Com mais evidências, a integração da imunidade induzida por infecção e vacinação nas estratégias e/ou calendários de vacinação pode trazer ganhos, por meio de calendários de imunização simplificados e/ou mais efetivos em países ou comunidades que já vivenciaram altos níveis de transmissão comunitária. No entanto, a decisão de basear as políticas nacionais de vacinação nas taxas de soroprevalência apresenta vários desafios, uma vez que as taxas de soroprevalência observadas em estudos de base populacional podem não ser representativas de toda a população ou de certas subpopulações e faixas etárias. Na verdade, elas também podem diferir devido a fatores como o tipo de ambiente (urbano versus rural); além disso, a imunidade híbrida, embora superior à imunidade induzida por infecção ou vacina apenas, depende de vários fatores de maneira complexa e inter-relacionada.

A OMS reitera a necessidade de estudos de soroprevalência em populações específicas de risco, como faixas etárias mais velhas, para identificar prioridades de vacinação e esforços direcionados a serem efetuados no futuro. Uma melhor compreensão da imunidade híbrida contribuirá para decisões baseadas em evidências sobre a necessidade de doses adicionais da vacina contra COVID-19 e fornecerá recomendações atualizadas sobre imunidade híbrida a serem levadas em consideração nas políticas nacionais de vacinação.

Portanto, alcançar uma alta cobertura da série primária de vacinas em indivíduos nos grupos de maior e alto risco continua sendo a principal prioridade, independentemente de seu histórico de infecção. Isso está de acordo com o Roteiro de priorização do uso de vacinas contra COVID-19 do SAGE da OMS, ao mesmo tempo que prioriza para os grupos de uso prioritário mais alto e alta as doses de reforço, que estão associadas a uma proteção melhorada contra a variante de preocupação Ômicron (VOC).

Mais informações disponíveis em: <https://www.who.int/news/item/01-06-2022-interim-statement-on-hybrid-immunity-and-increasing-population-seroprevalence-rates>.

Declaração provisória do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização da OMS sobre considerações de tomada de decisão para o uso de vacinas contra COVID-19 atualizadas adaptadas às variantes da COVID-19.

Em 17 de junho de 2022, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE), da OMS, emitiu uma declaração provisória sobre considerações de tomada de decisão para o uso de vacinas adaptadas às variantes da COVID-19, conforme resumido abaixo:

- Situação atual: as vacinas contra COVID-19 atuais, baseadas na cepa ancestral do vírus SARS-CoV-2, continuam a exibir forte proteção contra doença grave e morte em todas as variantes do vírus detectadas até o momento. A obtenção de altas taxas de cobertura com a série primária e doses de reforço nos grupos de uso de maior e alta prioridade em todos os países continua sendo a prioridade.
- O surgimento de variantes de preocupação, particularmente a Ômicron, resultou em um rápido declínio da proteção contra doença sintomática. Assim, o objetivo das vacinas atualizadas para as variantes seria fornecer proteção ainda maior e mais durável contra doença grave e morte, e proteção mais ampla contra futuras variantes que sejam antígenicamente distantes do vírus-índice, o que poderia impedir a disseminação para pessoas vulneráveis e reduzir o risco do surgimento de novas variantes.
- Composição e possíveis usos da vacina contra COVID-19: o Grupo Técnico Consultivo sobre Composição da Vacina contra COVID-19 (TAG-CO-VAC), da OMS, recomendou a inclusão da variante Ômicron na composição de vacinas atualizadas. As vacinas monovalentes específicas para a Ômicron usadas como doses de reforço podem provocar uma resposta imune maior do que as vacinas baseadas no vírus-índice; isso também dependerá do estado de vacinação contra COVID-19 com a série primária de um indivíduo. Uma vacina monovalente específica para a Ômicron, usada na série primária de vacinação, provavelmente não confere proteção tão ampla quanto à vacina atual baseada no vírus-índice. Portanto, elas não são recomendadas para esse uso no momento.
- Em termos de administração de doses de reforço das vacinas atuais, o aumento das taxas de cobertura vacinal e a alta exposição à variante Ômicron levaram ao aumento da imunidade híbrida na população. No entanto, o grau e a duração resultantes da imunidade protetora permanecem incertos, portanto, seu uso pode ser inicialmente limitado às populações mais vulneráveis (conforme descrito no roteiro do SAGE da OMS).
- Outras considerações referentes à introdução de vacinas atualizadas para variantes: o fato de haver vários produtos para reforço e esquemas de série primária criará uma complexidade substancial para os vacinadores, o planejamento da cadeia de suprimentos, a documentação do estado de vacinação individual, o monitoramento de segurança e as avaliações de desempenho do programa, entre outros fatores. A aceitação da vacina tende a diminuir com cada dose adicional de vacina contra COVID-19 recomendada como

parte do esquema. No entanto, é possível que a disponibilidade de vacinas atualizadas para variantes que conferem imunidade superior e mais ampla mude essa tendência.

- Conclusões: a OMS continuará a analisar a epidemiologia, a vigilância genômica, as características fenotípicas, as evidências de desenvolvimento de produtos de vacinas e os dados de efetividade de vacinas da COVID-19 e emitirá recomendações de políticas para diferentes situações de casos de uso para vacinas atualizadas para a Ômicron, se e quando elas forem incorporadas na lista de uso de emergência ou na autorização de uso de emergência por uma autoridade regulatória rigorosa.

Enquanto aguardamos dados sobre as vacinas atualizadas para variantes, a eficácia das vacinas existentes pode ser otimizada usando doses adicionais em grupos de uso prioritário e usando esquemas de imunização heterólogos, conforme recomendado anteriormente pelo SAGE.

Mais informações disponíveis em: <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines>.

Recomendações provisórias do Comitê Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) da OMS sobre o uso da vacina Janssen contra COVID-19

Em 6 de junho de 2022, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) da OMS emitiu recomendações atualizadas sobre o uso da vacina Janssen contra COVID-19. Segue um resumo do relatório do SAGE:

- Administração: os resultados de um estudo de fase 3, realizado após a inclusão dessa vacina na lista de uso de emergência (EUL), mostraram que duas doses (0,5 mL cada), administradas com dois meses de intervalo, proporcionam maior eficácia para todos os desfechos clínicos (infecção sintomática e doença grave) em comparação com uma dose única.
- A OMS recomenda a administração de duas doses, com dois a seis meses de intervalo. Se a administração da segunda dose for atrasada para além de seis meses, ela deve ser administrada na primeira oportunidade possível.
- Considerações para uma contra duas doses: em situações de oferta limitada ou desafios na entrega de vacinas, os países podem cogitar o uso de uma única dose. A OMS recomenda que sejam feitos todos os esforços para administrar duas doses aos grupos de maior prioridade. Em termos de tempo entre as duas doses, foi demonstrado que um intervalo mais longo (seis meses em vez de dois meses) aumenta substancialmente a resposta imune humoral. Assim, os países poderiam cogitar um intervalo de até seis meses entre as doses.
- Intercambialidade com outras vacinas contra COVID-19 (esquemas heterólogos): atualmente, é considerado prática padrão usar o mesmo produto em ambas as doses. No entanto, a OMS apoia uma abordagem flexível no tocante a esquemas de vacinação homóloga versus heteróloga, levando em consideração o suprimento atual e projetado da

vacina, considerações tais como acesso, benefícios e riscos em potencial dos produtos específicos que forem usados.

Há evidências em evolução que sugerem que esquemas de vacinação heteróloga contra COVID-19 (usando produtos de vacina contra COVID-19 de diferentes plataformas com EUL da OMS) podem ser mais imunogênicos e efetivos do que os esquemas homólogos, dependendo das plataformas específicas e da ordem dos produtos usados. Dois ensaios clínicos demonstraram que uma dose única da vacina Janssen e uma segunda dose de uma vacina de mRNA (BNT162b2 ou mRNA-1273) induzem concentrações de anticorpos neutralizantes 4 a 22 vezes maiores do que uma segunda dose da vacina Janssen^{2,3}.

- Como reforço heterólogo, a vacina Janssen pode ser administrada após se completar a série de vacinação primária com outra plataforma de vacina contra COVID-19. Em um estudo, foi descoberto que a vacina da Janssen tem a capacidade de aumentar as concentrações de anticorpos seis meses após uma série primária de duas doses de vacina de mRNA com aumentos nas respostas de anticorpos na semana quatro após o reforço comparável a uma terceira dose de vacina de mRNA homóloga, mas com resposta de células T mais elevada⁴.
- Pessoas que receberam anteriormente uma terapia passiva de anticorpos contra COVID-19 (plasma monoclonal ou convalescente): a vacinação não precisa ser adiada nessas pessoas, o balanço de benefícios contra riscos favorece a continuação da vacinação mesmo considerando a possibilidade de diminuição da efetividade vacinal nessa situação.
- Condições de armazenamento: a vacina é fornecida aos países, preservada à temperatura de -20°C, com vida útil de 24 meses, em frasco multidoses contendo 5 doses (0,5 ml cada). Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente. Os frascos devem ser protegidos da luz e podem ser armazenados de 2°C a 8°C por 11 meses. Após a retirada da primeira dose, o frasco deve ser mantido entre 2°C e 8°C por no máximo 6 horas, ou no final da sessão de imunização, o que ocorrer primeiro.

Mais informações disponíveis em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/355160/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COV2.S-2022.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

² Sablerolles R. Immunogenicity and reactogenicity of booster vaccinations after Ad26.COV2.S priming. MedRxiv; 2021.

³ Atmar RL. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. medRxiv; 2021.

⁴ Tan CS. Ad26.COV2.S or BNT162b2 Boosting of BNT162b2 Vaccinated Individuals. medRxiv; 2021.

A EMA publica uma nova versão de orientação sobre atualização de vacinas contra COVID-19 para cepas variantes.

Em 8 de junho de 2022, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou a segunda revisão do guia para vacinas atualizadas contra cepas variantes da COVID-19, que contempla o procedimento de pedido de alteração na composição das vacinas contra COVID-19 autorizadas na União Europeia. Essa alteração é considerada uma variação do tipo II e inclui a substituição ou adição de um sorotipo, cepa, antígeno ou sequência de codificação, ou a combinação de sorotipos, cepas, antígenos ou sequências de codificação.

Quando a alteração na composição consistir na adição de uma ou mais substâncias ativas à vacina original, diferentes versões da vacina podem coexistir sob a mesma autorização, sendo que cada versão da vacina terá informações do produto e instruções de uso separadas.

O nome da vacina modificada deve levar em consideração as disposições do documento da OMS, nomes comuns internacionais para as substâncias ativas da vacina contra a variante da COVID-19 e a incorporação dos qualificadores/abreviaturas, como os usados pela OMS para designar as variantes de interesse e a preocupação da COVID-19, de forma a garantir uma diferenciação adequada entre as diferentes versões autorizadas. O uso dos qualificadores/abreviaturas, além dos números de lote, também facilitará a rastreabilidade.

Informações adicionais disponíveis em:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-guidance-variant-strains-update-vaccines-intended-protection-against-human-coronavirus_en.pdf.
- [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/21-520_inn_for_vocs.pdf?sfvrsn=9b14f30_6&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/21-520_inn_for_vocs.pdf?sfvrsn=9b14f30_6&download=true).
- <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.

Decisões das Autoridades Reguladoras Regionais

A FDA divulga um memorando com recomendações sobre a seleção da cepa da vacina contra COVID-19

Em 30 de junho, a Food and Drug Administration (FDA) norte-americana divulgou um memorando com recomendações para a seleção da cepa da vacina contra COVID-19, indicando o procedimento para solicitação de modificação da composição da vacina licenciada, considerada uma alteração do tipo II, que pode consistir em uma substituição ou adição de um sorotipo, cepa, antígeno ou sequência de codificação, ou uma combinação de sorotipos, cepas, antígenos ou sequências de codificação.

Com relação à composição das vacinas atualizadas, a FDA recomendou que os fabricantes desenvolvam uma vacina bivalente contra COVID-19, baseada na cepa original e na cepa Ômicron BA.4/5, para uso como dose de reforço nos Estados Unidos.

Mais informações disponíveis em: <https://www.fda.gov/media/134922/download>.

O Instituto de Saúde Pública do Chile (ISP) atualiza as fichas técnicas das vacinas Moderna e Pfizer-BioNTech contra COVID-19

Em junho de 2022, o ISP lançou a terceira versão da ficha técnica da vacina Moderna Spikevax contra COVID-19, com a sexta versão da vacina Pfizer-BioNTech contra COVID-19. A seguir estão alguns aspectos da atualização:

- Vacina contra COVID-19 da Moderna: foram incluídas informações sobre autorização para uso em crianças de 6 a 11 anos. O esquema primário de vacinação nessa faixa etária inclui duas doses de 50 microgramas (0,25 mL), que é metade da dose do esquema primário para pessoas com 12 anos de idade ou mais, administradas com intervalo de 28 dias (quatro semanas).
- Pessoas gravemente imunocomprometidas com 6 anos de idade ou mais: uma terceira dose pode ser administrada pelo menos 28 dias (quatro semanas) após a segunda dose para maiores de 12 anos (0,5 mL, 100 microgramas) e para crianças de 6 a 11 anos de idade (0,25 mL, 50 microgramas) que estiverem gravemente imunocomprometidas.
- Vacina contra COVID-19 da Pfizer – BioNTech: informações incluídas sobre autorização para uso em crianças de 5 anos ou mais, com apresentações autorizadas de acordo com a faixa etária.
 - Indivíduos com 12 anos ou mais (30 µg mRNA/0,3 mL):
 - Formulação concentrada: frasco multidose (seis doses) com tampa roxa, a ser diluído antes da administração com 1,8 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%.
 - Formulação pronta para uso (sem necessidade de diluição prévia): frasco multidose (seis doses), tampa e rótulo com borda cinza.
 - Idades de 5 a 11 (10 µg mRNA/0,2 mL):
 - Formulação de concentrado pediátrico: frasco multidose (10 doses) com tampa e rótulo laranja, a ser diluído antes da administração com 1,3 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%.

Mais informações disponíveis em: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/06/FIV-PfizerV06-20062022A.pdf>. <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2022/06/FIV-ModernaV03-20062022A.pdf>.

Observação: este documento inclui material publicado por terceiros e compilado pela OPAS. A OPAS tomou precauções razoáveis para confirmar as informações contidas no documento. No entanto, este material está sendo distribuído sem garantia de qualquer tipo. O leitor é responsável pela interpretação e pelo uso desta informação, e em nenhuma hipótese a OPAS será responsabilizada por quaisquer danos decorrentes de seu uso.

© **Organização Pan-Americana da Saúde**, 2022. Alguns direitos reservados. Este trabalho é disponibilizado sob licença **CC BY-NC-SA 3.0 IGO**.
OPAS/BRA/HSS/22-0032