



Ministério da Saúde
Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19
Gabinete

NOTA TÉCNICA Nº 65/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Antecipação do intervalo para dose de reforço de vacinas contra a COVID-19 em pessoas com mais de 18 anos e imunossuprimidos.

2. **INTRODUÇÃO**

2.1. Inicialmente, destaca-se que esta Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19 (SECOVID), instituída por meio do Decreto nº 10.697, de 10 de maio de 2021, tem como objetivo exercer a função de representante do Ministério da Saúde na coordenação das medidas a serem executadas durante a emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do coronavírus, nos termos do disposto no § 1º do art. 10 do Decreto nº 7.616, de 17 de novembro de 2011.

2.2. Conforme disposto no art. 46-A, III, do Anexo I do Decreto nº 9.795, de 17 de maio de 2019, compete à SECOVID “definir e coordenar as ações do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação relativas às vacinas COVID-19, no âmbito do Programa Nacional de Imunizações.

2.3. O Plano de Vacinação contra a COVID-19, contempla valores como universalidade, gratuidade, aceitabilidade e exequibilidade, tendo como objetivos de Saúde Pública: salvar vidas, através da redução da mortalidade e das internações por COVID-19 e da redução dos casos, sobretudo nas populações mais vulneráveis, além de mitigar o impacto econômico e social da pandemia.

2.4. A Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19 iniciou-se em 18 de janeiro de 2021. Nesse momento, devido à não disponibilidade de doses de imunizantes no mercado mundial para o atendimento simultâneo de toda a população vacinável, no objetivo de viabilizar o uso das vacinas disponíveis, o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 (PNO) elencou grupos prioritários para o início da vacinação.

2.5. Nesse plano, o objetivo principal da vacinação era a redução da morbimortalidade causada pela COVID-19, assim também a proteção da força de trabalho para manutenção do funcionamento dos serviços de saúde e serviços essenciais. Nesse sentido foram discriminados grupos prioritários pelos quais se iniciou a imunização. Na 29ª pauta de distribuição de vacinas iniciou-se, concomitantemente aos prioritários, a vacinação da população por faixa etária descendente, começando-se por pessoas de 55 a 59 anos e extensão gradual às demais faixas etárias decrescentes. (1) Até o dia 19/12/2021 foram distribuídas 381.214.862 milhões de doses de vacinas para as unidades da federação, com cerca de 315.180.274 milhões de doses aplicadas e registradas. (Atualizado em 09/12/2021, às 13:02 em <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/>)

2.6. Recentemente, o governo de Israel disponibilizou a terceira dose da vacina COVID-19 para todos os indivíduos que receberam a última dose do esquema primário há mais de 5 meses, não limitando a dose de reforço apenas aos idosos e imunocomprometidos. (2) Foram avaliados os dados de efetividade da vacina COVID-19 em relação aos óbitos e casos graves da doença comparando os grupos que receberam dose de reforço ou não.

2.7. No grupo de idosos com mais de 60 anos, os autores observaram uma maior efetividade em relação aos óbitos no grupo que recebeu doses de reforço em comparação ao grupo que não recebeu. Além disso, as doses de reforço reduziram significativamente o risco de infecções graves em indivíduos neste grupo. (3)

2.8. Puranik e colaboradores, publicaram dados que apontam para uma redução de efetividade contra infecções em indivíduos com mais de 18 anos que receberam as vacinas Pfizer ou Moderna a partir de fevereiro de 2021. Os autores avaliaram dados de julho do mesmo ano e a efetividade das vacinas em relação às hospitalizações manteve-se elevada (mRNA-1273: 81%, 95% CI: 33-96,3%; BNT162b2: 75%, 95% CI: 24-93,9%), mas, a efetividade contra a infecção pelo SARS-CoV-2 foi menor para ambas as vacinas (mRNA-1273: 76%, IC 95%: 58-87%; BNT162b2: 42%, IC 95%: 13-62%), com uma redução mais pronunciada para BNT162b2. Neste sentido, discutir-se a necessidade de doses de reforço diante da queda da resposta imune às vacinas e circulação de novas variantes em um cenário de coberturas vacinais ainda não satisfatórias. (4)

2.9. As vacinas de mRNA, BNT162b2 (Pfizer – BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna), demonstraram taxas de eficácia de 95% e 94,1%, respectivamente, em seus ensaios clínicos iniciais, e para a vacina BNT162b2, observou-se uma efetividade reduzida (84%) 4 meses após a segunda dose. A mudança na eficácia da vacina nos meses de junho a julho na Califórnia, é provável que seja devido ao surgimento da variante delta e diminuição da imunidade ao longo do tempo. Os autores sugerem em sua conclusão de que doses de reforço podem ser necessárias em decorrência da redução na resposta imune observada também em outros estudos. (5)

2.10. A Johnson & Johnson apresentou novos dados que reforçam a elevada e duradoura proteção da vacina COVID-19 contra infecção pelo SARS-CoV-2. A proteção contra COVID-19 foi maior após a administração de doses de reforço e o perfil de segurança da vacina não foi diferente. O estudo ENSEMBLE 2 de Fase 3 mostrou que uma dose de reforço administrada 56 dias após a primeira forneceu: 100% proteção (CI, 33% -100%) contra COVID-19 grave/crítico; 75% de proteção contra COVID-19 sintomático (moderado a grave) globalmente (IC, 55% -87%) e 94% de proteção contra COVID-19 sintomático (moderado a grave / crítico) nos EUA (CI, 58% -100%) após 14 dias. Quando um reforço da vacina Janssen foi aplicado dois meses após a primeira dose, os níveis de anticorpos aumentaram de quatro a seis vezes mais do que o observado após a dose única. Segundo recomendações do CDC, pessoas que receberam a vacina Janssen COVID-19 e têm 18 anos ou mais, devem receber uma dose de reforço pelo menos 2 meses após receber o esquema primário de vacinação com uma dose. (6,7)

2.11. A disseminação do vírus SARS-CoV-2, que causa a COVID-19, é uma ameaça global à nossa saúde e segurança. A COVID-19 resultou em mais de 616.000 mortes no Brasil e mais de 5 milhões de mortes em todo o mundo até o momento. Em 24 de novembro de 2021 a variante ômicron (B.1.1.529) foi detectada na África do Sul. A VOC Ômicron possui mais de 30 mutações na proteína Spike, que é a principal proteína do SARS-CoV-2, alvo principal da resposta imunológica possivelmente associada à infecciosidade elevada e à capacidade de “desviar-se” de anticorpos.

2.12. Até o dia 18/12/21 foram identificadas 9.424 cópias da VOC Ômicron de sequências depositadas no GISAID. Essas cópias estão distribuídas em 69 países, incluindo Brasil, sendo que naquela data tínhamos 27 casos confirmados de VOC Ômicron no Brasil, sendo SP (16 casos), DF (4 casos), MG (3 casos), RS (2 casos) e GO (2 casos), sendo São Paulo já estamos com disseminação comunitária. Dentre os casos temos 16 mulheres e 11 homens, sendo 21 vacinados e 04 com esquema incompleto.

3. DOSE DE REFORÇO

3.1. Na população geral, dados preliminares de ensaios clínicos com a vacina CoronaVac, houve a demonstração da amplificação da resposta imune após a terceira dose, elevando a patamares superiores ao observado quando da aplicação da segunda dose, tanto em adultos de 18 a 59 anos (5) quanto acima de 60 anos (6). Observou-se, ainda, melhor resposta nos esquemas após intervalo aumentado para terceira dose (cerca de 6 meses após a vacinação inicial). Não foram identificados eventos adversos graves atribuíveis à vacinação.

3.2. Com relação à vacina da AstraZeneca/Oxford, um ensaio clínico avaliou a resposta imune após a terceira dose em 90 participantes, tendo sido identificado tanto amplificação da resposta imune humoral quanto celular. Do ponto de vista da segurança, a terceira dose induziu menor frequência de eventos adversos do que a primeira dose da vacina (8).

3.3. Munro e colaboradores, no estudo COV-BOOST, avaliaram a reatogenicidade e imunogenicidade de sete vacinas COVID-19 diferentes como uma terceira dose após duas doses de ChAdOx1 nCov-19 ou BNT162b2. Os participantes tinham mais de 30 anos de idade e estavam pelo menos 70 dias após duas doses de ChAdOx1 ou pelo menos 84 dias após duas doses do curso de imunização primária com BNT162b2. Os resultados deste ensaio demonstram que a imunogenicidade de doses homólogas ou heterólogas

3.4. de reforço com todas as vacinas testadas foi superior ao controle independentemente de qual vacina foi recebida no curso inicial. Todas as vacinas que aumentaram a imunidade o fizeram em idosos e pessoas mais jovens; no entanto, foram marcantes as diferenças na resposta entre reforço com vacina de mRNA, consistentes com outros estudos. Para o grupo que recebeu reforço com ChAdOx1, a frequência de evento local grave e as reações sistêmicas foram inferiores a 5% para todas as vacinas, exceto fadiga intensa 13/112 (11,6%). Para o outro grupo, BNT162b2, mal-estar e calafrios foram relatados em torno de 6%. Todas as vacinas do estudo aumentaram as respostas de anticorpos neutralizantes após o reforço. A decisão para escolha do mais adequado imunizante para o reforço, deve ser baseada em considerações imunológicas, perfis de efeitos colaterais conhecidos, disponibilidade no país e, em última instância, uma decisão sobre qual nível de reforço é suficiente no contexto dos objetivos estratégicos nacionais de controle de doenças. (9)

3.5. O Kaiser Permanente da Califórnia (KPSC), apresentou dados de efetividade contra hospitalizações e infecções pela COVID-19. O estudo mostrou uma redução da efetividade a partir do terceiro mês contra infecção pelo SARS-CoV-2. A efetividade diminuiu de 88% (86–89) durante o primeiro mês após a vacinação completa para 47% (43–51) após ≥5 meses. (10)

3.6. Diversos países têm recomendado intervalos diferentes com base na situação epidemiológica, disponibilidade de vacinas e surgimento de novas variantes de preocupação. A seguir, alguns países e os atuais

intervalos recomendados para as doses de reforço a partir da série primária de vacinação. Nota-se intervalos entre 3 e 6 meses recomendados pelos países.

Tabela 1. Intervalos recomendados para as doses de reforço a partir da série primária de vacinação

País	Intervalo reforço	Consulta em 18/12/2021
EUA	6 meses	https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html
Inglaterra	3 meses	https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-booster-vaccine
Canadá	6 meses	https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/vaccine/COVID-19_vaccine_third_dose_recommendations.pdf
Austrália	5 meses	https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/getting-your-vaccination/booster-doses
Israel	5 meses	https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vaccine-efficacy-safety-follow-up-committee/he/files_publications_corona_booster-il-de-28102021.pdf

3.7. Nesse sentido, as atualizações científicas atuais aqui apresentadas reforça a capacidade das diferentes vacinas COVID-19 em induzir memória imunológica, bem como de amplificar a resposta imune com dose de reforço ao esquema vacinal inicial na população em geral acima de 18 anos de idade no Brasil.

4. CONCLUSÃO

4.1. O avanço da vacinação contra a COVID-19 no Brasil já permitiu alcançar notáveis ganhos em saúde pública, reduzindo de maneira significativa a ocorrência de casos graves e óbitos pela COVID-19. No atual momento, amplia-se a vacinação em toda população adulta de maneira acelerada e há de se reconsiderar mudanças nas estratégias de vacinação em pessoas com mais de 18 anos de idade, uma vez que existe uma tendência a redução da efetividade das vacinas contra a COVID-19 com o passar do tempo.

4.2. Considerando a possibilidade de amplificação da resposta imune com doses adicionais de vacinas COVID-19;

4.3. Considerando o preocupante cenário epidemiológico da pandemia da COVID-19, em vários continentes que apresentam aumento de casos e óbitos, relacionados principalmente a baixa cobertura e proteção vacinal;

4.4. Considerando medidas de intensificação da vacinação nesses locais, tais como a antecipação da aplicação da dose e reforço e adoção de esquemas extraordinários de vacinação contra a COVID-19, principalmente na Europa em decorrência da Variante Ômicron.

4.5. Considerando o surgimento da variante Ômicron (B.1.1.529), já diagnosticada em vários continentes, já com transmissão comunitária em São Paulo.

4.6. Considerando a necessidade de adequação do esquema vacinal nos indivíduos com mais de 18 anos de idade devido à redução da efetividade das vacinas COVID-19 e conseqüentemente maior risco de adoecimento, absenteísmo e complicações da doença.

4.7. O Ministério da Saúde, opta por adotar a administração, a partir do 20 de dezembro de 2021, de:

- Uma dose de reforço da vacina COVID-19 para todos os indivíduos com mais de 18 anos de idade, que deverá ser administrada a partir de 4 meses após a última dose do esquema vacinal (segunda dose), independente do imunizante aplicado. A vacina a ser utilizada para a dose de reforço deverá ser, preferencialmente, da plataforma de RNA mensageiro (Comirnaty/Pfizer) ou, de maneira alternativa, vacina de vetor viral (Janssen ou AstraZeneca).
- Uma dose de reforço da vacina COVID-19 para todos os indivíduos **imunocomprometidos** acima de 18 anos de idade que receberam três doses no esquema primário (duas doses e uma dose adicional), que deverá ser administrada a partir de 4 meses. De acordo com a 12ª edição do PNO, entende-se por pessoas com alto grau de imunossupressão (imunocomprometidos):

I - Imunodeficiência primária grave.

II - Quimioterapia para câncer.

III - Transplantados de órgão sólido ou de células tronco hematopoiéticas (TCTH) uso de drogas imunossupressoras.

IV - Pessoas vivendo com HIV/AIDS.

V - Uso de corticóides em doses ≥ 20 mg/dia de prednisona, ou equivalente, por ≥ 14 dias.

VI - Uso de drogas modificadoras da resposta imune (vide tabela 1).

VII - Auto inflamatórias, doenças intestinais inflamatórias.

VIII - Pacientes em hemodiálise.

IX - Pacientes com doenças imunomediadas inflamatórias crônicas.

- Pessoas que receberam a vacina Janssen COVID-19 e têm 18 anos ou mais, devem receber uma dose de reforço pelo menos 2 meses após receber o esquema primário de vacinação com uma dose.

4.8. Atualmente o PNO distribuiu 39.844.320 doses para a aplicação do Reforço e foram aplicadas 15.582.811 doses. Reiteramos que o registro no sistema deve realizado como **Dose de Reforço** para todos os indivíduos.

4.9. Gestantes e puérperas (até 45 dias pós-parto) deverão receber uma dose de reforço, preferencialmente com o imunizante Comirnaty/Pfizer, a partir de 5 meses do esquema primário. Vacinas de vetor viral (AstraZeneca e Janssen) não são recomendadas para o uso em gestantes.

4.10. O PNO é dinâmico, evolutivo e adaptável à evolução do conhecimento científico, à situação epidemiológica, e à disponibilidade das vacinas contra a COVID-19 no Brasil.

Atenciosamente,

ROSANA LEITE DE MELO

Secretária Extraordinária de Enfrentamento à Covid-19

5. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19. 12ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde.
2. <https://www.wsj.com/articles/in-israel-being-fully-vaccinated-now-means-three-shots-11630426257>. Acesso em 18/12/2021
3. Yinon M, Bar-On, Yair Goldberg, Micha Mande, Omri Bodenheimer, Laurence Freedman, Nir Kalkstein, Barak Mizrahi, Sharon Alroy-Preis, Nachman Ash, Ron Milo and Amit Huppert. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against COVID-19 in Israel. N Engl J Med 2021; 385:1393-1400. DOI: 10.1056/NEJMoa2114255. Acesso em 18/12/2021
4. Li M, Yang J, Wang L, Wu Q, Wu Z, Zheng W, et al. A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. medRxiv Prepr Serv Heal Sci. 2021; Acesso em 18/12/2021
5. Puranik A, LenehanPJ, SilvertE, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. medRxiv2021.08.06.21261707. Acesso em 18/12/2021
6. KeehnerJ, Horton LE, BinkinNJ et al. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. NEJM, September 1, 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2112981. Acesso em 18/12/2021
7. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-real-world-evidence-and-phase-3-data-confirming-strong-and-long-lasting-protection-of-single-shot-covid-19-vaccine-in-the-u-s>. Acesso em 18/12/2021
8. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html#choosing-booster> . Acesso em 18/12/2021
9. Pan H, Wu Q, Zeng G, Yang J, Jiang D, Deng X, et al. Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59 years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial. medRxiv Prepr Serv Heal Sci. 2021; Acesso em 18/12/2021
10. Munro et al. The Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3). Acesso em 18/12/2021
11. Tartof, S. Y., et al. (2021). "Six-Month Effectiveness of BNT162B2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Large US Integrated Health System: A Retrospective Cohort Study." SSRN Electronic Journal. Acesso em 18/12/2021
12. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, openlabel, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet [Internet]. junho de 2021;6736(21):1-10. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621014203> Acesso em 18/12/2021



Documento assinado eletronicamente por **Rosana Leite de Melo, Secretário(a) Extraordinário de Enfrentamento à COVID-19**, em 20/12/2021, às 10:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?



[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](#), informando o código verificador **0024429242** e o código CRC **5C8F831A**.

Referência: Processo nº 25000.128596/2021-75

SEI nº 0024429242

Gabinete - GAB/SECOVID
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br