

Recomendações provisórias para o uso da vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra COVID-19 (vacina AstraZeneca COVID-19 AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™)

Orientação provisória

Publicado pela primeira vez
em 10 de fevereiro de 2021

Atualizado em 21 de abril de 2021

Última atualização em 30 de julho de 2021



OPAS

Retrospectiva

Esta orientação provisória foi desenvolvida com base na recomendação emitida pelo Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE, sigla em inglês), em sua reunião extraordinária de 8 de fevereiro de 2021 (1) e atualizada em 21 de abril e 30 de julho de 2021. Um sumário das atualizações é apresentado em uma tabela no final deste documento.

Foram coletadas as declarações de interesses de todos os colaboradores externos, sendo elas avaliadas quanto a quaisquer conflitos de interesse. Os resumos dos interesses relatados podem ser encontrados no [site da reunião do SAGE](#) e no [site do grupo de trabalho do SAGE](#).

Estas recomendações provisórias¹ se referem a um grupo genérico da vacina COVID-19 [ChAdOx1-S (recombinante)], todas baseadas nos principais dados clínicos da AstraZeneca para avaliação regulatória da AZD1222, e são autorizadas pelo procedimento da lista de uso de emergência da OMS. Os nomes comerciais mais comumente usados são vacina AstraZeneca COVID-19, Vaxzevria e COVISHIELD. Conseqüentemente, essas vacinas são consideradas totalmente equivalentes, mesmo se produzidas em local de fabricação diferente ou com nome de produto diferente, e estas recomendações provisórias se aplicam universalmente a todas as vacinas ChAdOx1-S.

A orientação é baseada na evidência inicial resumida no *Documento de referência sobre a vacina AZD1222 contra a COVID-19 desenvolvido pela Oxford University e pela AstraZeneca* e no *Documento de referência sobre a doença COVID-19 e vacinas*.

Os anexos que incluem tabelas GRADE e as tabelas de evidências para recomendações (ETR) também foram atualizados de modo a refletir as recomendações atualizadas (3): <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-GRADE-ETR-2021.1>.

Todos os documentos referenciados estão disponíveis na página do SAGE COVID-19 na internet: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

¹ As recomendações contidas nesta publicação baseiam-se no conselho de especialistas independentes, que ponderaram as melhores evidências disponíveis, uma análise de risco-benefício e outros fatores, conforme apropriado. Esta publicação pode incluir recomendações sobre o uso de medicamentos para indicação, dosagem, esquema, população ou outros parâmetros de uso que não estão incluídos na rotulagem aprovada. As partes interessadas relevantes devem se familiarizar com as exigências legais e éticas nacionais aplicáveis. A OMS não aceita qualquer responsabilidade pela aquisição, distribuição e/ou administração de qualquer produto para qualquer uso.

Métodos

O SAGE aplica os princípios da medicina baseada em evidências e estabeleceu um processo metodológico completo para emitir ou atualizar recomendações (4). Uma descrição detalhada dos processos metodológicos que se aplicam às vacinas contra COVID-19 pode ser encontrada no esquema de evidências do SAGE para vacinas contra a COVID-19. (5) Este esquema contém orientações sobre como levar em consideração os dados emergentes de ensaios clínicos e do monitoramento de efetividade e de segurança pós-introdução.

Objetivo geral e estratégia para o uso da vacina AZD1222 contra a COVID-19

A pandemia da COVID-19 causou morbidade e mortalidade significativas em todo o mundo, bem como importantes perturbações sociais, educacionais e econômicas. Há uma necessidade global urgente para desenvolver vacinas efetivas e seguras, e disponibilizá-las em escala e de forma equitativa em todos os países. O principal objetivo imediato da vacinação contra COVID-19, mais ainda em países de baixa e média renda (PBMR) com oferta limitada de vacinas, é proteger contra COVID-19 grave e morte.

Com base nos ensaios de fase 3, a vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra COVID-19 tem uma eficácia de 72% (IC de 95%: 63%-79%) contra infecção sintomática por SARS-CoV-2, conforme mostrado pela análise primária dos dados, independentemente do intervalo entre as doses (dados cortados em 14 de janeiro de 2021) dos participantes do ensaio que receberam duas doses padrão com intervalo variando de 4 a 12 semanas (6). A eficácia da vacina tendeu a ser maior quando o intervalo entre as doses era mais longo. Esse fato, juntamente com o achado de títulos mais altos de anticorpos com maior intervalo entre as doses, justificam a conclusão de que intervalos mais longos, dentro do período de 4 a 12 semanas, estão associados a maior eficácia da vacina contra COVID-19. Nenhum indivíduo vacinado foi hospitalizado até 22 dias após a primeira dose, em comparação com 14 pessoas não vacinadas, que foram internadas por COVID-19, no mesmo período. No momento da análise, o tempo mediano de seguimento após a segunda dose foi 80 dias. Dados mais detalhados sobre eficácia e segurança desta vacina podem ser encontrados no *Documento de referência sobre a vacina AZD1222 contra a COVID-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela AstraZeneca*, em 1º de março de 2021 (2). O ensaio global de fase 3 (EUA, Chile, Peru) envolveu 32.449 participantes, sendo que 24% da população do ensaio tinha 65 anos ou mais (7). A análise primária incluiu eventos de 15 dias após a segunda dose, com intervalo de 29 dias entre as doses. A definição de caso de infecção sintomática por SARS-CoV-2 diferiu ligeiramente da utilizada nos estudos realizados pela Universidade de Oxford. A eficácia da vacina contra infecção sintomática por SARS-CoV-2 foi de 76% (IC de 95%: 68%-82%). Nenhum caso grave ou criticamente enfermo ocorreu no grupo vacinado; oito casos ocorreram no grupo de placebo. A eficácia da vacina nos participantes do ensaio com 65 anos ou mais foi de 85% (IC de 95%: 58%-94%) conforme comunicado à imprensa (7). À medida que a pandemia evoluiu, surgiram variantes de preocupação (8). Uma estimativa recente da efetividade da vacina contra a hospitalização com a variante Delta (B.1.617.2) foi de 71% (IC de 95%: 51%-83%) após 1 dose e 92% (IC 95%: 75%-97%) após 2 doses de vacina ChAdOx1 [recombinante]. A efetividade da vacina contra a hospitalização pela variante Alfa foi de 76% (IC de 95%: 61%-85%) após 1 dose e 86% (IC 95%: 53%-96%) após 2 doses de vacina ChAdOx1 [recombinante] (9).

Como um suprimento suficiente de vacina não estará imediatamente disponível para imunizar todos os que poderiam se beneficiar dela, recomenda-se aos países usarem o Roteiro de Priorização da OMS (10) e o Esquema de Valores da OMS (5) como orientação para priorizar os grupos-alvo. Já que os suprimentos de vacina são muito limitados, em locais com transmissão comunitária (estágio I do Roteiro de Priorização da OMS), o Roteiro recomenda que seja dada prioridade inicialmente aos profissionais de saúde e idosos com e sem comorbidades. À medida que mais vacinas se tornarem disponíveis, devem ser vacinados grupos de prioridade adicionais, conforme descrito no Roteiro de Priorização da OMS (10), levando em conta os dados epidemiológicos nacionais, características específicas da vacina, conforme descrito nas informações do produto aprovadas pelas agências regulatórias, além de outras considerações relevantes.

Uso pretendido

Pessoas com 18 anos ou mais.

Administração

O esquema recomendado é de duas doses (0,5 ml) administradas por via intramuscular, no músculo deltoide. Segundo a bula do fabricante do produto, a vacina pode ser administrada com um intervalo de 4 a 12 semanas (11). À luz da observação de que a eficácia de duas doses e a imunogenicidade aumentam com intervalo mais longo entre as doses, a OMS recomenda um intervalo de 8 a 12 semanas entre elas. Se a segunda dose for administrada inadvertidamente menos de 4 semanas após a primeira, a dose não precisa ser repetida. Se a administração da segunda dose for inadvertidamente adiada para além de 12 semanas, ela deve ser administrada o mais cedo possível. Recomenda-se que todos os indivíduos vacinados recebam duas doses.

Considerações para adiamento da segunda dose em locais com fornecimento limitado de vacina

A OMS reconhece que vários países enfrentam restrições no fornecimento de vacinas combinadas com uma alta carga de doença. Alguns países, portanto, cogitaram adiar a administração da segunda dose para permitir cobertura inicial mais alta. Os dados do ensaio clínico de fase 3 mostram que a eficácia contra COVID-19 sintomática começa 22 dias após a primeira dose e, posteriormente, é de cerca de 76% (IC 95%: 59%-86%) entre os dias 22 e 90, antes da administração da segunda dose. Há alguma diminuição dos níveis de anticorpos de ligação no dia 362, o que é improvável que seja clinicamente significativo (12). Após a administração da segunda dose, a eficácia da vacina e os títulos de anticorpos são maiores em indivíduos que tiveram intervalos mais longos entre as doses, comparando-se 8-12 semanas com < 6 semanas. Em vacinados com o intervalo entre as doses mais longo (≥ 12 semanas), a eficácia em > 14 dias após a segunda dose foi de 81% (IC 95%: 60%-91%), em comparação com 55% (IC 95%: 33%-70%) naqueles com intervalo de < 6 semanas (13). Esses achados são condizentes com a evidência de que as respostas imunes humoral e celular são aumentadas mais fortemente com o intervalo mais longo entre as doses. Existem poucas informações sobre a proteção clínica além de 12 semanas após uma dose única. Os estudos de efetividade dos programas nacionais de vacinação estão limitados a um intervalo entre as doses de até 16 semanas neste momento. Os anticorpos de ligação desencadeados por uma dose das vacinas ChAdOx1-S [recombinantes] contra a proteína da espícula da COVID-19 têm um declínio lento ao longo de um período de seis meses.

Como as vacinas ChAdOx1-S [recombinantes] induzem uma resposta de células T e B, é provável que haja algum grau de proteção contra doença clínica conferida por uma dose além de 12 semanas, em especial contra hospitalização, doença grave e morte. No entanto, não há dados disponíveis para confirmar isso no momento. Tanto as taxas de soroconversão quanto os títulos de anticorpos são apenas ligeiramente mais baixos em adultos mais idosos (56 a 69 anos e 70 anos ou mais) após a administração de uma dose, em comparação com adultos mais jovens (18-55 anos) (14).

Com base em estudos de efetividade da vacina pós-introdução de países usando um intervalo entre doses de 12 a 16 semanas, os dados sobre a persistência da efetividade após a dose 1 estão atualmente disponíveis no contexto do vírus ancestral e da variante de preocupação Alfa (B.1.1.7) (15, 16). Estão apenas começando a surgir evidências sobre o impacto das variantes de preocupação além da Alfa (B.1.1.7) na efetividade da primeira e da segunda dose da vacina. A efetividade contra a doença sintomática após uma única dose de vacina contra COVID-19 associada à variante Delta (B.1.617.2) foi menor do que contra a Alfa (B.1.1.7), ao passo que a efetividade de duas doses foi semelhante para essas duas variantes (17). Esses dados destacam a importância de fornecer uma segunda dose da vacina no contexto de haver variantes circulantes que possam diminuir a efetividade de uma única dose.

Os países devem levar em consideração os seguintes fatores ao cogitar o adiamento da segunda dose para além de 3 a 12 semanas após a primeira dose: durante um período inicial de fornecimento limitado de vacina, priorizar a distribuição das primeiras doses da vacina para o maior número possível de indivíduos altamente vulneráveis evitará mais mortes do que vacinar menos pessoas com duas doses — desde que a efetividade de uma única dose contra mortalidade por COVID-19 é pelo menos metade daquela de duas doses e não desce abaixo desse nível antes do recebimento da segunda dose. O intervalo ideal antes da aplicação da segunda dose depende não apenas da efetividade da vacina e seu declínio, mas também da cobertura vacinal da população, das projeções de abastecimento, da imunidade preexistente adquirida naturalmente e dos planos de priorização de vacinas específicos de cada país (18, 21). Além disso, para ambientes com circulação substancial de variantes de preocupação que demonstraram ter efetividade reduzida associada a uma única dose, a importância de se fornecer duas doses aos grupos mais vulneráveis deve ser levada em consideração.

Em conclusão, para os países que ainda não alcançaram altas taxas de cobertura de vacina nos grupos de alta prioridade e que estão enfrentando alta incidência de casos de COVID-19 juntamente com restrições de fornecimento da vacina, podem ser cogitados intervalos mais longos, ou seja, de até 16 semanas (16). A OMS recomenda focar na obtenção de alta cobertura da primeira dose, ampliando o intervalo entre as doses, ao mesmo tempo em que se continua a maximizar a cobertura da segunda dose para grupos vulneráveis no contexto de variantes de preocupação, particularmente a variante Delta.

Doses de reforço

No momento, não há evidências que indiquem uma necessidade de mais doses, depois do indivíduo ter recebido duas doses. A necessidade e o tempo das doses de reforço com a mesma vacina, com outras vacinas, ou com vacinas adaptadas a variantes, serão avaliados à medida que mais dados se acumularem.

Intercambialidade com outras vacinas contra a COVID-19

Todos os produtos ChAdOx1-S [recombinante] cobertos por esta recomendação (AstraZeneca COVID-19 AZD1222 - Vaxzevria, SII COVISHIELD™) são considerados equivalentes e intercambiáveis para ambas as doses da ChAdOx1-S [recombinante].

Com relação ao uso de produtos ChAdOx1-S [recombinantes] com outras vacinas contra COVID-19, atualmente é recomendado que os mesmos produtos de vacina contra COVID-19 sejam usados para ambas as doses do esquema de duas doses. Se diferentes vacinas contra COVID-19 forem administradas inadvertidamente nas duas doses, nenhuma dose adicional de nenhuma das vacinas é recomendada neste momento.

Os estudos, até o momento, mostram que as respostas imunes após uma primeira dose de produtos ChAdOx1-S [recombinantes] seguidos por uma vacina de mRNA (ou seja, BNT162b2 ou mRNA-1273) mostram níveis mais elevados de anticorpos neutralizantes e respostas imunes mediadas por células T mais altas em comparação com duas doses de produtos ChAdOx1-S [recombinante], bem como níveis semelhantes aos de duas vacinas de mRNA, e foi melhor do que uma primeira dose de vacina de mRNA seguida pela ChAdOx1-S [recombinante]. (22-25) Os resultados de um estudo observacional que utilizou produtos ChAdOx1-S [recombinantes] seguidos por mRNA-1273, também mostraram uma reatogenicidade aumentada, mas aceitável (25). Embora esses estudos sejam encorajadores, eles exigem uma interpretação cautelosa, dado o tamanho limitado da amostra e a falta de acompanhamento, especialmente em relação aos dados de segurança. Atualmente, não há estudos de efetividade da vacina em relação ao uso de esquemas heterólogos. Mais dados observacionais serão disponibilizados e outras recomendações serão publicadas. Nesse ínterim, os países podem cogitar o uso de produtos ChAdOx1-S [recombinantes] seguidos por uma vacina de plataforma de mRNA (ou seja, BNT162b2, mRNA-1273), em particular em situações de fornecimento interrompido; um esquema heterólogo constitui um uso *off-label* das respectivas vacinas. Atualmente, não há dados para *priming* heterólogo com outros produtos vacinais.

As recomendações serão atualizadas à medida que mais informações sobre a intercambialidade entre vacinas e plataformas se tornarem disponíveis.

Coadministração com outras vacinas

Deve haver intervalo mínimo de 14 dias entre a administração da vacina ChAdOx1-S [recombinante] e qualquer outra vacina contra outras doenças. Essa recomendação pode ser alterada à medida que dados sobre coadministração com outras vacinas estiverem disponíveis.

Contraindicações

Uma história de anafilaxia a qualquer componente da vacina é uma contraindicação à vacinação. As pessoas que tiverem reação anafilática após a primeira dose da vacina não devem receber a segunda dose da mesma vacina. As pessoas que tiverem síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) após a primeira dose da vacina não devem receber a segunda dose da mesma vacina.

Precauções

Uma história de anafilaxia a qualquer outra vacina ou terapia injetável (ou seja, vacina ou medicamento intramuscular, intravenoso ou subcutâneo) não é contraindicação à vacinação. Para essas pessoas, uma avaliação de risco

deve ser conduzida por um profissional de saúde. É incerto se existe um risco aumentado de anafilaxia, mas deve ser oferecido aconselhamento sobre o risco em potencial de anafilaxia e os riscos devem ser pesados em relação aos benefícios da vacinação. Essas pessoas devem ser observadas por 30 minutos após a vacinação em estabelecimentos de saúde onde a anafilaxia possa ser tratada imediatamente.

Em geral, as pessoas com reação alérgica não anafilática imediata à primeira dose (ou seja, urticária, angioedema sem sinais ou sintomas respiratórios que ocorram dentro de 4 horas da administração) não devem receber doses adicionais, a menos que recomendado após análise por um profissional de saúde com conhecimento especializado. Sujeito à avaliação individual de risco-benefício, a ChAdOx1-S [recombinante] pode ser administrada sob supervisão médica rigorosa se for a única vacina disponível para pessoas com alto risco de COVID-19 grave. Se uma segunda dose for oferecida, o paciente deve ser observado de perto por 30 minutos após a vacinação em um estabelecimento de saúde onde reações alérgicas graves possam ser tratadas imediatamente.

Nenhuma reação alérgica grave ou anafilaxia causada pela vacina ChAdOx1-S [recombinante] foi registrada no contexto dos ensaios clínicos, mas casos raros foram relatados após o uso em programas nacionais de vacinação. Assim como para todas as vacinas, a vacina ChAdOx1-s [recombinante] deve ser administrada com supervisão de serviços de saúde, com tratamento médico adequado disponível, no caso de reações alérgicas. Assim como para qualquer outra vacina, deve-se assegurar um período de observação de 15 minutos após a vacinação.

Uma síndrome muito rara de coagulação sanguínea combinada com baixa contagem de plaquetas, descrita como síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) (26), foi relatada cerca de 3 a 30 dias após a vacinação com a vacina ChAdOx1-S [recombinante] (27). Uma relação causal entre a vacina e a TTS é considerada plausível, embora o mecanismo biológico para essa síndrome ainda esteja sendo investigado. A maioria desses casos foi relatada no Reino Unido e na União Europeia (UE). Há uma variação geográfica considerável no que diz respeito à incidência relatada, com bem poucos casos relatados em países não europeus, apesar do uso em larga escala da vacina nesses países. Dados do Reino Unido [em 14 de junho de 2021 (28)] e da UE sugerem que o risco de TTS é estimado em aproximadamente 1 caso por 100.000 adultos vacinados. Dados atuais da Europa e de outros países, por exemplo a Austrália, sugerem risco maior em adultos mais jovens em comparação com adultos mais idosos; nenhum fator de risco adicional foi identificado (27). Uma estimativa do risco em outros países necessita de mais coleta e análise de dados.

Em países com transmissão contínua de SARS-CoV-2, o benefício da vacinação na proteção contra a COVID-19 supera em muito os riscos. No entanto, as avaliações de risco-benefício podem diferir de país para país, e os países devem levar em consideração sua situação epidemiológica, os riscos individuais e populacionais, a disponibilidade de outras vacinas e as opções alternativas para mitigação de risco. A relação risco-benefício é maior em grupos de idade mais avançada, pois o risco de desfechos graves da doença da COVID-19, incluindo eventos tromboembólicos relacionados à COVID-19, aumenta com a idade.

Atualmente, não se sabe se há risco de TTS após a segunda dose. À medida que dados de estudos adicionais se tornarem disponíveis, permitindo melhor compreensão da fisiopatologia da TTS e sua relação com a vacina, as recomendações sobre vacinação serão atualizadas, conforme apropriado.

Qualquer pessoa com doença febril aguda (temperatura corpórea acima de 38,5°C) deve adiar a vacinação até que esteja afebril.

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi relatada muito raramente após a vacinação com a vacina ChAdOx1-S [recombinante] (29). No entanto, uma relação causal com a vacina não foi confirmada nem descartada, e estudos mais rigorosos são necessários para avaliar completamente a significância desses eventos. Com base nos dados disponíveis, os benefícios em potencial da vacina ChAdOx1-S [recombinante] continuam a superar qualquer risco potencial de SGB, particularmente devido ao aumento da variante Delta mais transmissível (B.1.617.2). Os profissionais de saúde devem estar alertas para possíveis sinais e sintomas de SGB para garantir um diagnóstico preciso e oportuno (ou para descartar outras causas) e para o manejo de possíveis casos.

Vacinação de populações específicas

Populações para as quais existem dados de ensaio clínico e/ou pós-introdução **Pessoas com 65 anos ou mais**

O risco de COVID-19 grave e morte aumenta acentuadamente com a idade. Os ensaios clínicos de fase 3 demonstraram eficácia contra COVID-19 sintomática de 85% (IC de 95%: 58%-94%) em indivíduos com 65 anos ou mais (7). Os dados do ensaio também indicam que a vacina é segura para essa faixa etária. Estudos de efetividade pós-introdução da vacina no Reino Unido mostraram altas taxas de proteção contra hospitalizações, COVID-19 grave e morte em pessoas idosas, incluindo aquelas com idade acima de 80 anos (30, 31). A OMS recomenda a vacina para uso em pessoas com 65 anos ou mais.

Pessoas com comorbidades

Certas comorbidades foram identificadas como passíveis de aumentar o risco de doença COVID-19 grave e morte. Os ensaios clínicos demonstraram que a vacina tem perfis de segurança e eficácia semelhantes em pessoas com várias comorbidades, incluindo aquelas que as colocam em maior risco de ter COVID-19 grave. As comorbidades estudadas nos ensaios clínicos incluem obesidade, doença cardiovascular, doença respiratória e diabetes. A vacinação é recomendada para pessoas com comorbidades que foram identificadas como passíveis de aumentar o risco de COVID-19 grave. Os dados de efetividade da vacina após duas doses também sugerem um perfil de segurança e efetividade semelhante para pessoas com comorbidades (32).

Populações para as quais existem dados limitados ou nenhum dado de ensaios clínicos **Crianças e adolescentes com menos de 18 anos**

Atualmente, não existem dados de eficácia ou segurança para pessoas com idade inferior a 18 anos. Até que tais dados estejam disponíveis, não se recomenda rotineiramente a vacinação de indivíduos com menos de 18 anos de idade.

Gestantes

As evidências sugerem que as gestantes com COVID-19 têm maior risco de desenvolver doença grave em comparação com mulheres não grávidas em idade reprodutiva. A COVID-19 na gravidez também foi associada a um risco aumentado de parto prematuro e de neonatos que exigem cuidados intensivos neonatais. As gestantes mais idosas (com 35 anos ou mais), ou com alto índice de massa corpórea, ou com uma comorbidade existente (como diabetes ou hipertensão) estão particularmente em risco de desfechos graves da COVID-19.

Os estudos de toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento (DART) realizados em animais não mostraram efeitos prejudiciais da vacina na gravidez. A vacina ChAdOx1-S [recombinante] é uma vacina com defeito de replicação. Caso os dados disponíveis sobre a vacinação de gestantes sejam insuficientes para avaliar a eficácia da vacina ou os riscos associados à vacina na gravidez, estão planejados estudos em gestantes nos próximos meses, incluindo um subestudo de gravidez e um registro de gravidez. Com base na experiência anterior com o uso de outras vacinas durante a gravidez, espera-se que a efetividade da vacina ChAdOx1-S [recombinante] em gestantes seja comparável à observada em mulheres não grávidas em faixas etárias semelhantes. Digno de nota, em comparação com mulheres não grávidas, a gravidez está associada a taxas mais altas de trombose, trombocitopenia e hemorragia; no entanto, atualmente não se sabe se a gravidez está associada a um maior risco de TTS. Conforme os dados se tornarem disponíveis, as recomendações sobre vacinação serão atualizadas em conformidade a eles.

Nesse ínterim, a OMS recomenda o uso da vacina ChAdOx1-S [recombinante] em gestantes apenas se os benefícios da vacinação para a gestante superarem os riscos em potencial. Para ajudar as gestantes a fazer essa avaliação, elas devem receber informações sobre os riscos da COVID-19 na gravidez (incluindo, por exemplo, que algumas gestantes têm risco aumentado de infecção ou têm comorbidades que aumentam o risco de doença grave), os prováveis benefícios da vacinação no contexto epidemiológico local e as limitações atuais dos dados de segurança em gestantes. A OMS não recomenda teste de gravidez antes da vacinação. A OMS não recomenda adiar a gravidez por causa da vacinação.

Mulheres que amamentam

A amamentação oferece benefícios substanciais à saúde para as mulheres que amamentam e seus filhos amamentados. Prevê-se que a efetividade da vacina seja semelhante nas mulheres que amamentam em relação a outros adultos. Não há dados disponíveis sobre os benefícios ou riscos em potencial da vacina para crianças que estão sendo amamentadas. No entanto, como a vacina ChAdOx1-S [recombinante] não é uma vacina de vírus vivo, é biológica e clinicamente improvável que represente um risco para a criança que amamenta. Com base nessas considerações, a OMS recomenda o uso da vacina ChAdOx1-S [recombinante] em mulheres que amamentam, assim como em outros adultos. A OMS não recomenda a interrupção da amamentação por causa da vacinação.

Pessoas com HIV

Pessoas com o vírus da imunodeficiência humana (PLWH) podem ter maior risco de COVID-19 grave. Os dados de segurança e imunogenicidade de duas doses de produtos da vacina ChAdOx1 [recombinante] foram comparáveis entre PLWH com HIV bem controlado e indivíduos HIV-negativos (33, 34). Os dados disponíveis sobre a administração da vacina são atualmente insuficientes para permitir a avaliação da eficácia ou segurança da vacina para pessoas vivendo com HIV. É possível que a resposta imune à vacina seja reduzida, o que pode diminuir sua efetividade clínica. Nesse ínterim, considerando que a vacina é feita a partir de um vetor viral não replicante, as pessoas vivendo com HIV que fazem parte de um grupo recomendado para vacinação podem ser vacinadas. Devem ser fornecidas informações e, quando possível, aconselhamento para orientar sobre a avaliação individual de risco-benefício. Não é necessário realizar exames para infecção pelo HIV antes da administração da vacina.

Pessoas imunocomprometidas

As pessoas imunocomprometidas correm maior risco de COVID-19 grave. Os dados disponíveis são atualmente insuficientes para avaliar a eficácia da vacina, ou os riscos associados à vacina, em pessoas gravemente imunocomprometidas, inclusive aquelas em tratamento imunossupressor. É possível que a resposta imune à vacina seja reduzida, o que pode diminuir sua efetividade clínica. Nesse ínterim, considerando que a vacina é feita a partir de um vetor viral não replicante, as pessoas imunocomprometidas que fazem parte de um grupo recomendado para vacinação podem ser vacinadas. Devem ser fornecidas informações e, quando possível, aconselhamento sobre a segurança da vacina e perfis de eficácia em pessoas imunocomprometidas para orientar a avaliação individual de risco-benefício.

Pessoas com doenças autoimunes

Atualmente, não há dados disponíveis sobre a segurança e eficácia dos produtos da vacina ChAdOx1-S [recombinante] em pessoas com doenças autoimunes. As pessoas com doenças autoimunes que fazem parte de um grupo recomendado para vacinação podem ser vacinadas.

Pessoas que já tiveram infecção por SARS-CoV-2

A vacinação pode ser oferecida independentemente do histórico de infecção sintomática ou assintomática por SARS-CoV-2 da pessoa. O teste viral ou sorológico para infecção anterior não é recomendado para tomada de decisão sobre a vacinação. Os dados disponíveis das análises conjuntas indicam que a vacina é segura em pessoas com evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2. No período de seis meses após uma infecção natural inicial, os dados disponíveis mostram que a reinfeção sintomática pela mesma variante é incomum. Dado o fornecimento limitado de vacina, as pessoas com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR nos seis meses anteriores podem, portanto, decidir adiar a vacinação até perto do final desse período.

No entanto, dados emergentes indicam que a reinfeção sintomática pode ocorrer em locais onde estejam circulando variantes de preocupação que estão associadas com uma proteção marcadamente reduzida conferida por uma infecção natural anterior e com efetividade reduzida da vacina (por exemplo, Beta B.1.351). Nesses locais, é aconselhável a imunização precoce após a infecção, por exemplo dentro de 90 dias após a infecção natural. Quando mais dados sobre a duração da imunidade após a infecção natural e contra diferentes variantes do vírus estiverem disponíveis, a duração desse período pode ser revisada.

Pessoas com COVID-19 aguda atual

As pessoas com COVID-19 aguda confirmada por PCR, inclusive nas ocorrências entre as doses, não devem ser vacinadas até que se recuperem da doença aguda, e até que os critérios para a interrupção do isolamento sejam cumpridos. O intervalo mínimo ideal entre uma infecção natural e a vacinação ainda não é conhecido.

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

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

Situações especiais

Pessoas em locais como campos de refugiados e de detenção, prisões, favelas e outros locais com alta densidade populacional, onde não seja possível implementar o distanciamento físico, devem ser priorizadas para vacinação, conforme descrito no Roteiro de Priorização da OMS (10), levando em consideração os dados epidemiológicos nacionais, o fornecimento de vacinas e outras considerações relevantes.

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

Outras considerações

Variantes do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 continua a evoluir. Podem surgir variantes com maior transmissibilidade, gravidade da doença, risco de reinfeção e/ou uma alteração na composição antigênica, resultando em menor efetividade das vacinas ou das medidas de controle, ou no desempenho de medidas diagnósticas ou terapêuticas.

As análises preliminares mostraram uma efetividade da vacina ChAdOx1-S [recombinante] discretamente reduzida contra a variante Alfa (B.1.1.7), no Reino Unido, que está associada apenas a uma diminuição limitada nos anticorpos neutralizantes (6, 30). Estudos de anticorpos após a imunização com a vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra as variantes Beta (B.1.351), Gama (P.1) e Delta (B.1.617.2) mostram que a atividade neutralizante é variavelmente menor do que contra a cepa ancestral. (35-37) Um regime de duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não mostrou proteção contra COVID-19 leve a moderada causada pela variante Beta (B.1.351) em um estudo realizado na África do Sul (38). O grupo de jovens (mediana de 30 anos) e a baixa prevalência de comorbidades não permitiu avaliação específica da eficácia da vacina contra COVID-19 grave. Estimativas recentes da efetividade da vacina contra a hospitalização pela variante Delta (B.1.617.2) foram de 71% (IC de 95% 51%-83%) após 1 dose e de 92% (IC de 95%: 75%-97%) após 2 doses da vacina ChAdOx1 [recombinante]. A efetividade da vacina contra a hospitalização pela variante Alpha foi de 76% (IC 95%: 61%-85%) após 1 dose e de 86% (IC 95%: 53%-96%) após 2 doses de vacina ChAdOx1 [recombinante] (9). Não há dados atualmente sobre a variante Lambda ou outras variantes de interesse mais recentes.

Em vista dessas descobertas, a OMS atualmente recomenda o uso da vacina ChAdOx1-S [recombinante] de acordo com o Roteiro de Priorização (10), mesmo se variantes do vírus estiverem presentes em um país. Os países devem realizar uma avaliação de risco-benefício, de acordo com a situação epidemiológica local, incluindo a gama das variantes circulantes do vírus.

Esses achados preliminares destacam a necessidade urgente de uma abordagem coordenada de vigilância das variantes e seu impacto na efetividade da vacina. A OMS continuará monitorando a situação; à medida que novos dados forem disponibilizados, as recomendações serão atualizadas em conformidade com eles.

Testes SARS-CoV-2

O recebimento prévio da vacina não afetará os resultados de testes de amplificação de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 ou de testes de antígeno para o diagnóstico de infecção aguda/atual por SARS-CoV-2. No entanto, é importante observar que os testes de anticorpos atualmente disponíveis para SARS-CoV-2 avaliam os níveis de IgM e/ou IgG contra a proteína da espícula viral ou do nucleocapsídeo. A vacina contém a proteína da espícula; portanto, um teste de IgM ou IgG contra a proteína da espícula viral positivo pode indicar infecção anterior ou vacinação anterior. Para avaliar a evidência de infecção anterior em um indivíduo que recebeu a vacina, deve ser usado um teste que avalie especificamente IgM ou IgG contra a proteína do nucleocapsídeo. Um resultado positivo no teste com base na proteína do nucleocapsídeo indica infecção anterior, ao passo que se espera um resultado negativo no teste com base na proteína do nucleocapsídeo após a vacinação (a menos que tenha ocorrido uma infecção natural). O teste de anticorpos em nível individual não é atualmente recomendado para avaliar a imunidade à COVID-19 após a vacinação com ChAdOx1-S [recombinante].

Papel das vacinas entre outras medidas preventivas

Como ainda não há evidências suficientes quanto ao efeito da vacina na transmissão, as medidas de saúde pública e sociais para reduzir a transmissão do SARS-CoV-2 devem continuar em vigor, incluindo o uso de máscaras faciais, distanciamento físico, lavagem das mãos, ventilação adequada e outras medidas apropriadas para ambientes específicos, dependendo da epidemiologia da COVID-19 e dos riscos em potencial das variantes emergentes. A recomendação do governo sobre as medidas de saúde pública e sociais deve continuar a ser seguida pelas pessoas vacinadas, bem como por aqueles que ainda não foram vacinados. Esse conselho será atualizado conforme as informações sobre o impacto da vacinação na transmissão do vírus e na proteção indireta na comunidade forem avaliadas.

A transmissão do SARS-CoV-2 em ambientes educacionais parece refletir a transmissão na comunidade circundante. As estratégias dos países relacionadas ao controle da COVID-19 devem ser projetadas para minimizar a interrupção da participação das crianças na educação e em outros aspectos da vida social (22).

Envolvimento da comunidade, comunicação efetiva e legitimidade

O envolvimento da comunidade e a comunicação efetiva (incluindo a comunicação de risco) são essenciais para o sucesso dos programas de vacinação para COVID-19. As decisões de priorização devem ser feitas por meio de processos transparentes baseados em valores compartilhados, nas melhores evidências científicas disponíveis e na representação e contribuição adequadas das partes afetadas. Além disso, a comunicação sobre o mecanismo de ação das vacinas baseadas em vetores, os dados de eficácia e segurança provenientes de ensaios clínicos e estudos pós-comercialização, além de mortalidade esperada, desfechos maternos e neonatais, e taxas de eventos adversos de interesse especial (AESI, em inglês), em grupos priorizados para vacinação, precisam ser fortalecidos. As estratégias devem incluir: (i) comunicações culturalmente aceitáveis e linguisticamente acessíveis sobre a vacinação contra a COVID-19 disponibilizadas de forma gratuita; (ii) engajamento comunitário ativo e envolvimento de líderes de opinião da comunidade, e vozes confiáveis para melhorar a conscientização e compreensão de tais comunicações; e (iii) inclusão de opiniões de diversas partes interessadas e participantes na tomada de decisões. Esses esforços são especialmente importantes em subpopulações que possam não estar familiarizadas ou que talvez não confiem nos sistemas de saúde e imunização.

Logística da vacinação

A vacina é apresentada em frasco de dez doses com tampa (elastomérico com lacre de alumínio), entregue em embalagens contendo dez frascos multidose. Os frascos multidose não abertos devem ser armazenados em geladeira (2°C a 8°C) e não devem ser congelados. Uma vez que um frasco tenha sido aberto (primeira punção com agulha), ele deve ser manuseado de acordo com a política da OMS sobre vacinas multidose abertas e ser descartado no final da sessão de imunização ou dentro de seis horas após a abertura, o que ocorrer primeiro. Nesse período, o produto pode ser mantido e utilizado em temperaturas de até 30°C. Os frascos abertos da vacina também devem ser mantidos em temperaturas de resfriamento entre 2°C a 8°C durante o período de uso (39, 40).

Para melhorar a rastreabilidade de produtos medicinais biológicos, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser registrados de forma clara, no prontuário do paciente.

Ao programar a vacinação para grupos ocupacionais, por exemplo, profissionais de saúde, deve-se levar em consideração o perfil de reatogenicidade da vacina ChAdOx1-S [recombinante] observado em ensaios clínicos, que pode eventualmente resultar em afastamento do trabalho nas 24 a 48 horas após a vacinação.

Ao considerar as implicações do programa na implementação dessas recomendações, deve-se dar atenção especial à equidade, incluindo a viabilidade, aceitabilidade e efetividade do programa em ambientes com recursos limitados.

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

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

- Vigilância e monitoramento de segurança:
 - eventos adversos graves, como a síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) (41), anafilaxia e outras reações alérgicas graves, paralisia de Bell e mielite transversa;
 - casos de síndrome inflamatória multissistêmica após a vacinação,
 - casos de COVID-19 após vacinação que resultem em hospitalização ou morte;
 - taxas de história de EAVGs (incluindo eventos tromboembólicos, trombose do seio venoso cerebral e TTS), desfechos maternos e neonatais e mortalidade em grupos priorizados para vacinação;
 - incidência por região da OMS, idade e sexo, e fisiopatologia da TTS.
- Efetividade da vacina:
 - efetividade da vacina em relação ao intervalo de tempo entre a primeira e a segunda dose;
 - efetividade da vacina em relação às variantes de preocupação atuais e futuras;
 - efetividade da vacina ao longo do tempo e se a proteção pode ser prolongada por doses de reforço;
 - estudos de segunda dose e reforço com vacinas heterólogas;
 - estudos para investigar se essa vacina reduz a transmissão do SARS-CoV-2 e a excreção viral;
 - avaliação e relatório de infecções recorrentes pós-vacinação e dados de sequenciamento do vírus;
 - estudos comparativos com outras vacinas sobre a extensão e a duração da imunidade, usando ensaios de neutralização padronizados, células T e imunidade de;
 - efetividade da vacina contra doenças pós-COVID-19.
 - impacto contra a transmissão e proteção indireta de populações não vacinadas;
- Subpopulações:
 - estudos sobre a segurança da vacina ChAdOx1-S [recombinante] em gestantes e mulheres que amamentam;
 - estudos de imunogenicidade e segurança em pessoas com menos de 18 anos;
 - dados de segurança sobre vacinação em pessoas imunocomprometidas, incluindo pessoas com HIV e doenças autoimunes.
- Logística da vacinação
 - estudos de imunogenicidade e segurança da coadministração com outras vacinas, incluindo a vacina pneumocócica e a vacina contra gripe, em adultos, inclusive idosos;
 - segurança, imunogenicidade e impacto de uma segunda dose adiada, conforme implementado atualmente por alguns países; estabilidade da vacina em condições alternativas de distribuição e armazenamento na cadeia de frio.
- Variantes do vírus:
 - vigilância global da evolução do vírus e do impacto das variantes do vírus na efetividade da vacina para apoiar possíveis atualizações das vacinas;
 - uso de modelos para determinar as trocas no uso de vacinas com efetividade reduzida contra variantes emergentes;
 - estudos de reforços com formulações originais e atualizadas da vacina.

Tabela de atualizações

Atualizado 30 em julho de 2021

Seção	Justificativa da atualização
Intercambialidade com outras vacinas contra a COVID-19	Esta seção foi atualizada com base em novos dados preliminares sobre o uso de esquemas heterólogos (ou seja, vacina ChAdOx1-S [recombinante] seguida por uma vacina de mRNA (BNT162b2 ou mRNA-1273).
Considerações para adiar a segunda dose em locais com fornecimento limitado de vacina	Esta seção foi adicionada para fornecer orientação aos estados-membros que enfrentam escassez no fornecimento de vacinas, o que resulta na incapacidade de administrar prontamente as segundas doses.
Gestantes e lactantes	Refletir as atualizações nos dados e percepções com relação ao uso de vacinas contra a COVID-19 em gestantes e mulheres que amamentam.
Contraindicações e precauções	Para refletir os dados atualizados relacionados a TTS e SGB relacionados à vacina ChAdOx1-S [recombinante].

Atualizado 21 em abril de 2021

Seção	Justificativa da atualização
Antecedentes, reforço e intercambialidade	Desde a publicação das recomendações provisórias de 10 de fevereiro de 2021, a OMS determinou a equivalência dos produtos vacinais com base em ChAdOx1-S. Portanto, esses produtos são considerados equivalentes e intercambiáveis.
Precauções	Desde março de 2021, uma síndrome muito rara de coagulação sanguínea combinada com baixas contagens de plaquetas, descrita como síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) ² , foi relatada após a vacinação com a vacina ChAdOx1-S [recombinante].
Pessoas com 65 ou mais	Desde a publicação das recomendações provisórias de 10 de fevereiro de 2021, surgiram dados pós-introdução que fornecem dados mais robustos com relação à eficácia/efetividade da vacina em pessoas com 65 anos ou mais. A seguinte frase foi adicionada: “Estudos de efetividade pós-introdução da vacina no Reino Unido mostraram altas taxas de proteção contra hospitalizações, COVID-19 grave e morte em pessoas idosas.” Além disso, as análises provisórias do estudo de fase 3 dos Estados Unidos da AstraZeneca COVID-19 AZD 1222 mostraram alta eficácia clínica estatisticamente significativa contra a COVID-19 em pessoas com 65 anos ou mais.
Pessoas que já tiveram infecção por SARS-CoV-2	Este documento foi atualizado para se harmonizar com as recomendações provisórias mais recentes para outras vacinas contra a COVID-19 nas quais o SAGE decidiu atualizar o texto para refletir as preocupações de proteção reduzida após infecções naturais em áreas onde variantes de preocupação estejam circulando.
Gestantes e lactantes	Refletir as atualizações nos dados e percepções com relação ao uso de vacinas contra a COVID-19 em gestantes e lactantes.
Pessoas com HIV	Refletir os dados recentes: <i>ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in people living with and without HIV</i> . Madhi S, et al. 2021 Epub ahead of print: DOI: 10.21203/rs.3.rs-322470/v1
Situações especiais	Este documento foi atualizado para se harmonizar com a linguagem usada nas recomendações provisórias mais recentes para outras vacinas contra a COVID-19: No atual período de oferta muito limitada de vacinas, a vacinação preferencial de viajantes internacionais contraria o princípio da equidade. A OMS atualmente recomenda que os viajantes só devam receber a vacinação contra a COVID-19 se também fizerem parte de um grupo de alto risco ou em contextos epidemiológicos identificados no Roteiro de Priorização da OMS. Foi adicionada uma declaração conjunta sobre a priorização de marinheiros e tripulantes de aeronaves.
Logística da vacinação	Esta seção foi atualizada para refletir a política de frascos abertos da OMS.
Recomendações sobre como abordar as lacunas de conhecimento atuais por meio de pesquisas adicionais	Foram adicionados eventos tromboembólicos e TTS no monitoramento de segurança. Dado que várias autoridades regulatórias rigorosas indicaram que a ponte imunológica incluindo dados de segurança seria suficiente para ampliar a indicação de idade para adolescentes e crianças, a recomendação foi reformulada para “estudos de imunogenicidade e segurança” a fim de substituir a recomendação anterior para ensaios controlados randomizados. Harmonizar a lista de recomendações de pesquisa com as recomendações provisórias mais recentes para outras vacinas contra a COVID-19,

² [https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield)).

Fonte de financiamento

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

Agradecimentos

Este documento foi desenvolvido em consulta com os seguintes membros:

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

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

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

Referências

1. Reunião extraordinária do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) – 8 de fevereiro de 2021. Genebra: World Health Organization; 2021 ([https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/02/08/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-\(sage\)8-february-2021](https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/02/08/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)8-february-2021), acessado em 16 de julho de 2021).
2. OMS. Background document on the AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-the-azd1222-vaccine-against-covid-19-developed-by-oxford-university-and-astrazeneca>, acessado em 29 de julho de 2021).
3. OMS. Anexos das recomendações provisórias para o uso da vacina ChAdOx1-S [recombinante] contra COVID-19 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-GRADE-ETR-2021.1>, acessado em 29 de julho de 2021).
4. OMS. Orientação para o desenvolvimento de recomendações relacionadas à vacinação baseadas em evidências. 2017 (https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, acessado em 28 de maio de 2021).
5. OMS. Evidence to recommendations for COVID-19 vaccines: evidence framework: a framework to inform the assessment of evidence and formulation of subsequent COVID-19 vaccine recommendations, 10 December 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-SAGE-Framework-Evidence-2020-1>, acessado em 27 de maio de 2021).
6. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397:1351-62.
7. AZD1222 US Phase III trial (www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/astrazeneca-us-vaccine-trial-met-primary-endpoint.html, acessado em 15 de julho de 2021).
8. OMS. Rastreamento de variantes do SARS-CoV-2 29 July 2021 ([https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/#:~:text=Variants%20of%20Concern%20\(VOC\)&text=Increase%20in%20transmissibility%20or%20detrimental,available%20diagnostics%2C%20vaccines%2C%20therapeutics](https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/#:~:text=Variants%20of%20Concern%20(VOC)&text=Increase%20in%20transmissibility%20or%20detrimental,available%20diagnostics%2C%20vaccines%2C%20therapeutics)).
9. Stowe J. AN, Gower C., Gallagher E., Utsi L., Simmons R., et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. Preprint. Public Health England. 2021.
10. WHO Prioritization Roadmap for COVID-19 vaccines. (www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply, acessado em 16 de julho de 2021).
11. Vacina contra COVID-19 da AstraZeneca. Product Information as approved by the CHMP on 29 January 2021, pending endorsement by the European Commission. (<https://www.ema.europa.eu/en/documents/>

- [product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf](#), acessado em 1 de fevereiro de 2021).
12. Flaxman, A., Marchevsky, N., Jenkin, D., Aboagye, J., Aley, P., Angus, B., et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). Disponível em SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3873839> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3873839>.
 13. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021;397:881-91.
 14. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396:1979-93. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1.
 15. Public Health England COVID-19 vaccine surveillance report Week 20. (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/988193/Vaccine_surveillance_report_-_week_20.pdf, acessado em 24 de maio de 2021).
 16. Québec INdSpd. Efficacité du vaccin contre la COVID-19 chez les travailleurs de la santé du Québec, 8 Juin 2021. (www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3145-efficacite-vaccin-covid-19-travailleurs-sante.pdf, acessado em 16 de julho de 2021). 2021.
 17. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *New England Journal of Medicine*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2108891.
 18. Hill EM, Keeling MJ. Comparison between one and two dose SARS-CoV-2 vaccine prioritisation for a fixed number of vaccine doses. *medRxiv*. 2021:2021.03.15.21253542. doi: 10.1101/2021.03.15.21253542.
 19. Moghadas SM, Vilches TN, Zhang K, Nourbakhsh S, Sah P, Fitzpatrick MC et al. Evaluation of COVID-19 vaccination strategies with a delayed second dose. *medRxiv*. 2021:2021.01.27.21250619. doi: 10.1101/2021.01.27.21250619.
 20. Nam A, Ximenes R, Yeung MW, Mishra S, Wu J, Tunis M et al. Modelling the impact of extending dose intervals for COVID-19 vaccines in Canada. *medRxiv*. 2021:2021.04.07.21255094. doi: 10.1101/2021.04.07.21255094.
 21. Matrajt L, Eaton J, Leung T, Dimitrov D, Schiffer JT, Swan DA et al. Optimizing vaccine allocation for COVID-19 vaccines: potential role of single-dose vaccination. *medRxiv*. 2021:2020.12.31.20249099. doi: 10.1101/2020.12.31.20249099.
 22. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *medRxiv*. 2021:2021.05.19.21257334. doi: 10.1101/2021.05.19.21257334.
 23. 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, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01420-3.
 24. Liu, Xinxue, Shaw, Robert H. and Stuart, Arabella SV, et al, Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vected and mRNA COVID-19 Vaccine. Disponível em SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3874014>.
 25. Normark J, Vikström L, Gwon Y-D, Persson I-L, Edin A, Björnell T et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021. doi: 10.1056/NEJMc2110716.
 26. OMS. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) review of latest evidence of rare adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 Vaccine (Vaxzevria and Covishield). 16 April 2021 ([www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](http://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield)), acessado em 19 de abril de 2021).

27. OMS. Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). 19 July 2021 (WHO/2019-nCoV/TTS/2021.1; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342999/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1-eng.pdf>, acessado em 20 de julho de 2021).
28. England PH. COVID-19 Vaccination and Blood Clotting. 14 July 2021 (<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-and-blood-clotting/covid-19-vaccination-and-blood-clotting>, acessado em 16 de julho de 2021).
29. OMS. Statement of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) COVID-19 subcommittee on reports of Guillain-Barré Syndrome (GBS) following adenovirus vector COVID-19 vaccines. (<https://www.who.int/news/item/26-07-2021-statement-of-the-who-gacvs-covid-19-subcommittee-on-gbs>, acessado em 26 julho de 2021).
30. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373:n1088. doi: 10.1136/bmj.n1088.
31. Hyams C, Marlow R, Maseko Z, King J, Ward L, Kazminder F, et al. Assessing the effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1nCoV-19 COVID-19 vaccination in prevention of hospitalisations in elderly and frail adults: a single centre test negative case-control study. *The Lancet preprint* https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3796835. 2021.
32. Whitaker H, Tsang R, Byford R, Andrews N, Sherlock J, Pillai S et al. Pfizer-BioNTech and Oxford AstraZeneca COVID-19 vaccine effectiveness and immune response among individuals in clinical risk groups. 2021.
33. Madhi S, Koen A, Fairlie L, Cutland C, Baillie V, Padayachee S, et al. ChAdOx1-S [recombinant] vaccine in people with and without HIV. (www.researchsquare.com/article/rs-322470/v1, acessado em 19 de abril de 2021)2021.
34. Frater J, Ewer KJ, Ogbe A, Pace M, Adele S, Adland E et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. *The Lancet HIV*. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00103-X.
35. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021;184:2348-61.e6. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.037.
36. Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Deshpande G, Nyayanit DA, Patil DY et al. Neutralization potential of Covishield vaccinated individuals sera against B.1.617.1. *bioRxiv*. 2021:2021.05.12.443645. doi: 10.1101/2021.05.12.443645.
37. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*. 2021;184:2939-54.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.055.
38. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021;384:1885-98. doi: 10.1056/NEJMoa2102214.
39. Declaração de Políticas da OMS: Multi-dose Vial Policy (MDVP). (www.who.int/immunization/documents/general/WHO_IVB_14.07/en/, acessado em 16 de julho de 2021).
40. Product Information Astra Zeneca COVID-19 vaccine. 19 July 2021 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf, acessado em 29 de julho de 2021).
41. Chen. Updated Proposed Brighton Collaboration process for developing a standard case definition for study of new clinical syndrome X, as applied to Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS). (<https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/05/TTS-Interim-Case-Definition-v10.16.3-May-23-2021.pdf>, acessado em 27 de maio de 2021).

© Organização Pan-Americana da Saúde 2021.

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

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0056