



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

NOTA TÉCNICA Nº 393/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS

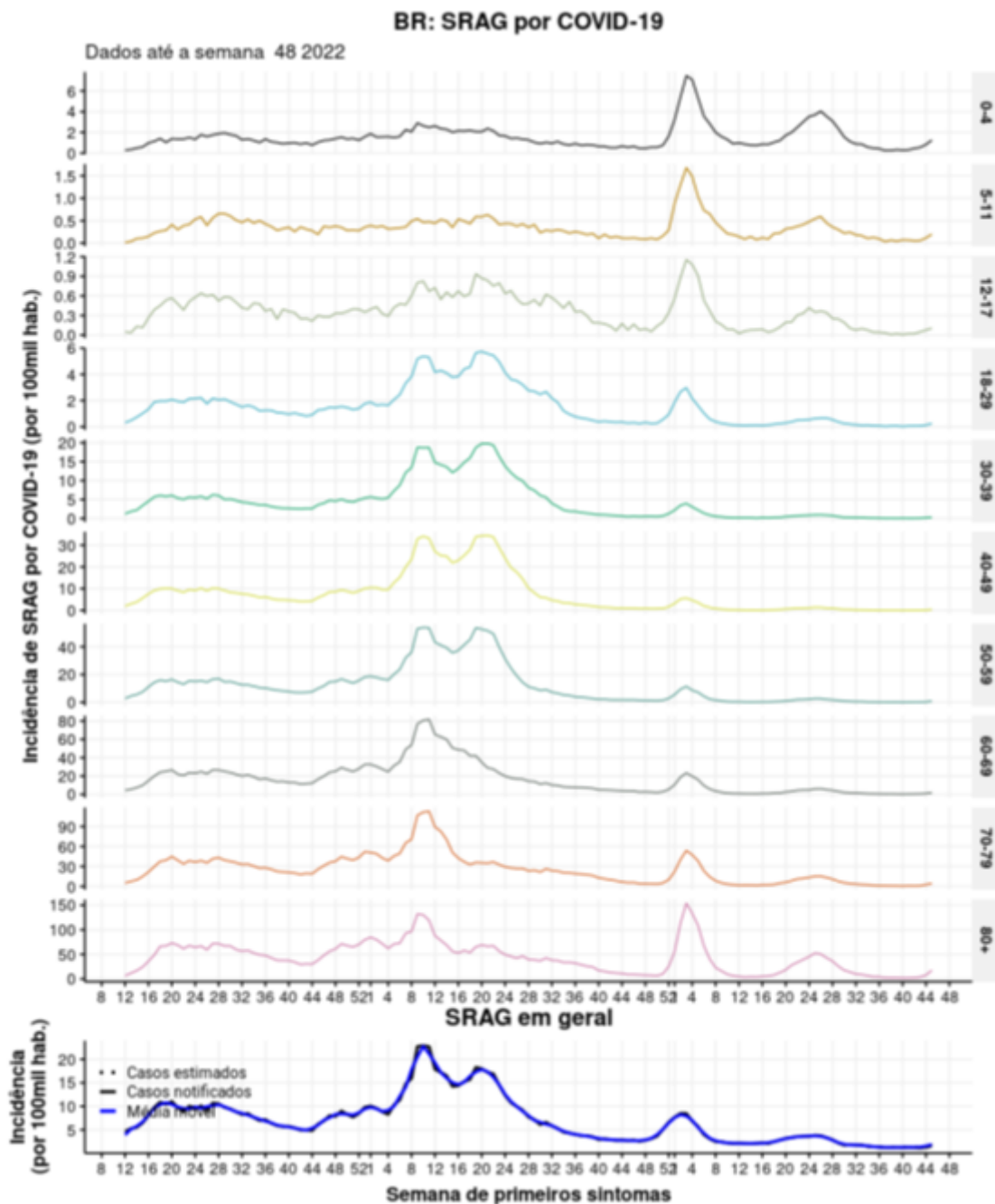
1. **ASSUNTO**

1.1. Recomendações atuais para vacinação contra a covid-19 com vacinas de vetor viral.

2. **ANÁLISE**

2.1. **Dados epidemiológicos da covid-19 no Brasil e o benefício esperado da vacinação.**

2.2. É inegável que as vacinas COVID-19 tiveram grande impacto na redução da morbimortalidade pela doença tendo evitado centenas de milhares de óbitos e internações no Brasil desde a sua introdução (1). De fato, desde o início da campanha de vacinação em fevereiro de 2022 pode-se observar uma queda importante das internações por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e óbitos por covid-19 nas diferentes faixas etárias a medida que se avançou na vacinação. Observa-se também que as últimas curvas epidêmicas vêm se apresentando com menor gravidade quando comparadas com as ocorridas em 2020, 2021 e início de 2022 (Figura 1).



Fonte: Resumo do Boletim InfoGripe – Semana Epidemiológica (SE)
48 2022

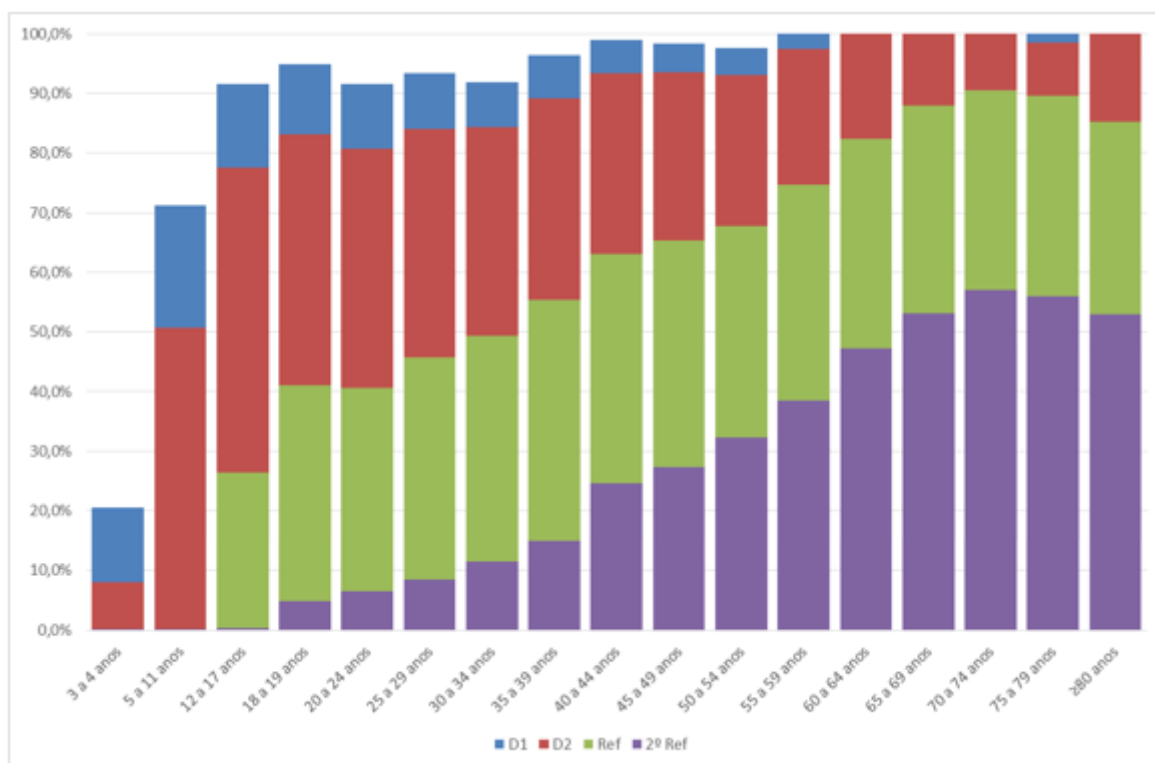
Figura 1. Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave hospitalizados por covid-19 por 100 mil habitantes, por semana epidemiológica (SE) de início dos sintomas. Brasil, 2020 a 2022, até a semana epidemiológica 48

2.3. Apesar da elevada eficácia e efetividade das vacinas COVID-19 em particular para prevenção de casos graves e óbitos, foi observada uma queda importante da proteção com as diferentes vacinas com o tempo após a vacinação, principalmente nas faixas etárias de idosos, sendo esta queda mais proeminente com a variante Ômicron. Visando a recuperação da resposta protetora da vacinação foi recomendada a administração de doses de reforço nas diferentes faixas etárias. Esta estratégia eleva sobremaneira a efetividade das vacinas para prevenção de doença sintomática e formas graves da covid-19 inclusive para variante Ômicron (2). Ainda, observou-se um aumento de proteção com um segundo reforço em indivíduos acima de 60 anos de idade, onde a efetividade de uma quarta dose em relação a terceira dose foi de 55% para doença sintomática, 68% para hospitalização por covid-19 e 74% para o óbito (3). Para a população de trabalhadores da saúde foi observada uma eficácia de 43% para prevenção de doença sintomática com a quarta dose da vacina (4). Atualmente o Ministério da Saúde vem recomendando a administração de uma dose de reforço na população de 12 anos ou mais e 2 doses de

reforço na população de 40 anos ou mais e na população de trabalhadores da saúde, independentemente da idade.

2.4. Não obstante a existência de evidências sólidas em relação aos benefícios da vacinação e a importância da administração das doses de reforço, há que se considerar que evoluções no cenário epidemiológico podem impactar no benefício esperado com as diferentes estratégias de vacinação. Neste contexto é importante mencionar que parcela significativa da população já teve contato prévio com a covid-19 e que se tem evidências na literatura que a infecção prévia aliada a 2 doses de vacina traz elevada proteção para formas graves da covid-19 incluindo para a variante Ômicron e as sub variantes BA.1 e BA.2. Para doença sintomática, no entanto, as maiores taxas de proteção foram observadas com 3 doses mais infecção prévia pela covid-19 (5).

2.5. Até o dia 14/12/2022 foram administradas 496 milhões de doses de vacinas covid-19 nas diferentes faixas etárias, permitindo atingir elevadas coberturas vacinais (>80%) para o esquema primário (2 doses) em particular para a população acima de 18 anos de idade. As coberturas vacinais para dose de reforço, no entanto, estão em taxas abaixo do esperado, em particular na população abaixo de 60 anos de idade (figura 2).



Fonte doses aplicadas: Vacinômetro COVID-19, Localizasus. Estimativas populacionais: Estudo de Estimativas populacionais por município, sexo e idade - 2000-2021, Tabnet, Datasus.

Figura 2. Cobertura vacinal das vacinas COVID-19 por faixa etária e tipo de dose, Brasil, 14 de dezembro de 2022.

2.6. Do perfil de segurança das vacinas AstraZeneca e Janssen

2.7. Após a vacinação em larga escala da população, desde meados de fevereiro de 2021, vários países europeus (por exemplo, Áustria, Dinamarca, Noruega, Alemanha, Reino Unido) e Austrália relataram casos de síndrome de trombose com trombocitopenia (STT) em pessoas que receberam vacinas que utilizam plataformas de vetor viral não replicante como a vacina COVID-19 recombinante AstraZeneca/Oxford e, posteriormente nos Estados Unidos (EUA) com a vacina Janssen. Em alguns países da União Europeia, o uso da vacina AstraZeneca/Oxford foi temporariamente suspenso, como uma medida de precaução, devido a relatos de ocorrência de distúrbios de coagulação em pessoas que receberam a vacina. Após este fato, em 17 de março de 2021, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reportou um sinal de segurança sobre o imunobiológico (6).

2.8. A explicação provável para a combinação de formação de coágulos sanguíneos e trombocitopenia seria o desencadeamento de uma resposta imunológica contra o fator plaquetário 4, que levaria a um grande aumento na ativação e consumo plaquetários, de forma semelhante à uma condição observada eventualmente em pacientes tratados com heparina (trombocitopenia induzida por heparina - HIT).

2.9. Os eventos de STT descritos ocorreram em sua maioria dentro de um período de 30 dias após a vacinação (mais comumente entre 4 e 30 dias). A incidência de ocorrência é bastante variável entre os diferentes países, com estimativas entre 0,2 casos por 100 mil doses aplicadas até 3,8 casos por 100 mil doses aplicadas. Devido à raridade das ocorrências, ainda não foi possível identificar fatores de risco associados à síndrome a exceção de um aparente aumento do risco em indivíduos com idade abaixo de 40 anos de idade (7,8). As formas clínicas mais frequentemente reportadas foram de trombose de seio venoso cerebral (ou trombose venosa cerebral), mas também há relatos de trombose de veias intrabdominais, tromboembolismo pulmonar e tromboses arteriais. Pode ocorrer sangramento de forma significativa e inesperada.

2.10. A Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações emitiu em 22/04/2021 a Nota Técnica 441/2021 com orientações sobre a notificação, investigação e manejo da STT, sendo que estas recomendações foram atualizadas com a publicação da Nota Técnica 933 em 04/08/2021, estabelecendo-se assim o fluxo de investigação no país.

2.11. Até o dia 17/09/2022 foram notificados no e-SUS Notifica 98 casos (0,02 casos por 100 mil doses aplicadas) com suspeita de STT com relação temporal com as diferentes vacinas COVID-19. Destes casos, 34 tiveram nível 1 de certeza diagnóstica (casos confirmados), 17 casos com nível 2 (casos prováveis) e 47 casos com nível 3 (casos possíveis). Com relação a distribuição por sexo e faixa etária observa-se uma frequência semelhante entre os sexos, com 53% dos casos sendo do sexo feminino e uma aparente incidência aumentada em indivíduos abaixo de 40 anos de idade. Ainda, foram identificados 26 óbitos sendo 19 confirmados (nível 1), 2 prováveis (nível 2) e 5 possíveis (nível 3). (Tabela 1)

Tabela 1. Casos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia distribuídos por nível de certeza diagnóstica e características demográficas, notificados no e-SUS Notifica, Brasil (excluindo-se São Paulo), janeiro de 2021 a 17 de setembro de 2022.

Características	Nível 1 de Certeza		Nível 2 de Certeza		Nível 3 de Certeza		Total Geral	
	n	Inc.	n	Inc.	n	Inc.	n	Inc.
Sexo								
Feminino	18	0,01	12	0,01	21	0,01	51	0,03
Faixa Etária								
12 a 17	-	-	-	-	1	<0,01	1	<0,01
18 a 29	11	0,02	3	<0,01	11	0,02	25	0,04
30 a 39	14	0,02	4	0,01	8	0,01	26	0,04
40 a 49	5	0,01	3	0,01	7	0,01	15	0,03
50 a 59	2	<0,01	4	0,01	6	0,01	12	0,02
60+	1	<0,01	3	<0,01	13	0,02	17	0,02
Total	33	0,01	17	0,01	46	0,01	96	0,03
Óbito								
Sim	19	0,01	2	<0,01	5	<0,01	26	0,01

Inc.: incidência por 100 mil doses aplicadas

2.12. Entre os casos prováveis e confirmados (níveis 1 e 2 de certeza diagnóstica), observa-se que a quase totalidade dos casos ocorreram com as vacinas Astrazeneca e Janssen, com incidências semelhantes entre elas, e com a primeira dose da vacina. Apenas 2 casos ocorreram com a segunda dose e, mais recentemente, tem-se observado a ocorrência de casos com as doses de reforço (Tabela 2). No entanto, todos estes casos ocorridos com a dose de reforço foram em indivíduos que não haviam recebido nenhuma dose de vacina de vetor viral previamente (Quadro 1). Estes achados de risco de

ocorrência da STT fundamentalmente com a primeira dose de vacinas de vetor viral é consistente com o observado na literatura médica (7).

Tabela 2. Casos prováveis e confirmados de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia distribuídos por dose e vacina covid-19, notificados no e-SUS Notifica, Brasil (excluindo-se São Paulo), janeiro de 2021 a 17 de setembro de 2022.

Vacina	Dose 1		Dose 2		Reforço		Total Geral	
	n	Inc.	n	Inc.	n	Inc.	n	Inc.
CoronaVac	-	-	-	-	-	-	-	-
AstraZeneca	34	0,07	2	<0,01	8	0,04	44	0,04
Janssen	5	0,12	-	-	-	-	5	0,02
Pfizer	1	<0,01	-	-	-	-	1	<0,01
Total Geral	40	0,03	2	<0,01	8	0,01	50	0,01

Inc.: incidência por 100 mil doses aplicadas

Quadro 1. Características gerais dos casos prováveis e confirmados de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia ocorridos em indivíduos vacinados com doses de reforço, notificados no e-SUS Notifica, Brasil (excluindo-se São Paulo), janeiro de 2021 a 17 de setembro de 2022.

Caso	Óbito	Idade (anos)	Esquema Prévio	Vacina Associada	Causalidade
1	Sim	34	3 doses de Pfizer	AstraZeneca	B2
2	Não	41	3 doses de Pfizer	AstraZeneca	A1
3	(?)	32	2 doses Corona + Pfizer	AstraZeneca	A1
4	Sim	47	2 doses Corona + Pfizer	AstraZeneca	A1
5	Sim	38	2 doses Corona + Pfizer	AstraZeneca	A1
6	Sim	28	D1 (?) + Coronavac	AstraZeneca	A1
7	Sim	22	2 doses Pfizer	AstraZeneca	A1
8	Não	34	2 doses Pfizer	AstraZeneca	A1

2.13. Afora o risco de ocorrência de casos de STT, após o uso em larga escala na população das diferentes vacinas COVID-19 foram identificados em estudos de fase 4 sinais de segurança sugerindo uma possível associação causal entre as vacinas COVID-19 e a ocorrência de casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Até o presente momento os estudos publicados apresentam dados contraditórios em relação ao risco de desenvolvimento da doença após a vacinação contra a covid-19, no entanto havendo um possível aumento do risco após a primeira dose das vacinas de vetor viral (AstraZeneca e Janssen). Ressalta-se, no entanto, que o risco de SGB após a doença covid-19 foi identificado como substancialmente superior ao risco observado após qualquer uma das vacinas COVID-19 (9–11).

2.14. Conforme pode ser observado no Boletim Epidemiológico Especial Doença pelo novo Coronavírus – COVID-19 122 da Secretaria de Vigilância em Saúde, até o dia 28/05/2022 foram identificadas 395 notificações possivelmente associadas à SGB no e-SUS Notifica. Em consonância com os relatos encontrados na literatura mundial, os casos notificados como SGB foram mais frequentemente relatados após a administração da primeira dose (D1) com 0,21 eventos para cada 100 mil doses aplicadas, ocorrendo em menores frequências após a segunda dose (D2) e após a dose de Reforço (REF). Ainda, observa-se maiores incidências de notificação com as vacinas AstraZeneca e Janssen (aproximadamente 0,4 por 100 mil primeiras doses) (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos eventos supostamente atribuíveis a vacinação ou imunização possivelmente associados à síndrome de Guillain-Barré por vacina COVID-19 e dose, notificados no e-SUS Notifica, Brasil (excluindo-se São Paulo), janeiro de 2021 a 28 de maio de 2022.

Vacina	Dose 1		Dose 2		Reforço		Total Geral	
	n	Inc.	n	Inc.	n	Inc.	n	Inc.
Coronavac	26	0,06	23	0,07	-	-	49	0,07
AstraZeneca	206	0,43	34	0,07	4	0,03	244	0,23
Janssen	16	0,4	-	-	1	1,68	17	0,11
Pfizer	51	0,1	15	0,03	19	0,04	85	0,06
Total Geral	299	0,21	72	0,06	24	0,03	395	0,12

Inc.: incidência por 100 mil doses aplicadas

2.15. Considerando as preocupações de segurança acima mencionadas, diferentes países vêm adotando restrições nas indicações de uso das vacinas de vetor viral. Atualmente o CDC dos Estados Unidos recomenda que a vacina Janssen seja utilizada apenas em situações onde exista contra-indicação para o uso das demais vacinas, em situações de limitação de acesso as demais vacinas ou para indivíduos que desejem se vacinar com a Janssen apesar das preocupações relacionadas a segurança. O NHS do Reino Unido indica o uso preferencial das vacinas Pfizer ou Moderna para pessoas abaixo de 40 anos. Já no Canada as vacinas de vetor viral são indicadas apenas quando existe contra-indicação do uso das demais vacinas autorizadas no país.

3. RECOMENDAÇÕES E CONCLUSÕES

3.1. Das recomendações para vacinação com as vacinas de vetor viral

3.2. Considerando que, a despeito do bom perfil de segurança das vacinas de vetor viral, estas vacinas foram associadas a ocorrência de raros casos de eventos adversos graves, em particular com a primeira dose destas vacinas e nas faixas etárias mais jovens.

3.3. Considerando a evolução do perfil epidemiológico da covid-19 no Brasil, com queda progressiva nas internações entre as sucessivas ondas epidêmicas da covid-19 após o início da vacinação, em particular para as faixas etárias mais jovens.

3.4. Considerando a situação atual onde já foi possível atingir elevadas coberturas vacinais com 2 e 3 doses de vacina nas diferentes faixas etárias.

3.5. Considerando que o ganho incremental de proteção com a administração de doses subsequentes de vacina se reduz em situações de elevada exposição prévia ao vírus da covid-19.

3.6. Considerando que a ocorrência de reações adversas graves a vacina, mesmo que sejam muito raras, podem impactar na confiança da população no Programa Nacional de Imunizações.

3.7. Esta Coordenação Geral entende ser pertinente atualizar as recomendações de uso das vacinas de vetor viral (Astrazeneca e Janssen) para que, na população abaixo de 40 anos de idade, sejam administradas **preferencialmente** vacinas COVID-19 de plataformas que não sejam de vetor viral.

3.8. No mais, a Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações, coloca-se à disposição para esclarecimentos pelo e-mail: pni.covid@saude.gov.br.

4. REFERÊNCIAS

4.1. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2022 Jun;3099(22):1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)

4.2. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol* [Internet]. 2022 Jul 14;94(7):2969–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27697>

- 4.3. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1603–14.
- 4.4. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med [Internet]*. 2022 Apr 7;386(14):1377–80. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2202542>
- 4.5. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *N Engl J Med*. 2022;387(1):21–34.
- 4.6. World Health Organization. WHO statement on AstraZeneca COVID-19 vaccine safety signals, 17 March 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/news/item/17-03-2021-who-statement-on-astrazeneca-covid-19-vaccine-safety-signals%0A>.
- 4.7. Klok FA, Pai M, Huisman M V., Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol [Internet]*. 2022 Jan;9(1):e73–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00306-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9)
- 4.8. Andrews NJ, Stowe J, Ramsay ME, Miller E. Risk of venous thrombotic events and thrombocytopenia in sequential time periods after ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines: A national cohort study in England. *Lancet Reg Heal - Eur [Internet]*. 2022 Feb;13(December 2021):100260. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100260>
- 4.9. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med [Internet]*. 2021 Oct 25;27(12):2144–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34697502>
- 4.10. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA [Internet]*. 2021 Oct 26;326(16):1606. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2785009>
- 4.11. Li X, Raventós B, Roel E, Pistillo A, Martinez-Hernandez E, Delmestri A, et al. Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis. *BMJ [Internet]*. 2022 Mar 16;376:e068373. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35296468>

ADRIANA REGINA FARIAS PONTES LUCENA
Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações

FRANCISCO EDILSON FERREIRA DE LIMA JUNIOR
Diretor do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis - Substituto

Referência: Processo nº 25000.081764/2022-32

SEI nº 0030860561

Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações - CGPNI
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040
Site - saude.gov.br