



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

NOTA TÉCNICA Nº 27/2021-SECOVID/GAB/SECOVID/MS

1. **ASSUNTO**

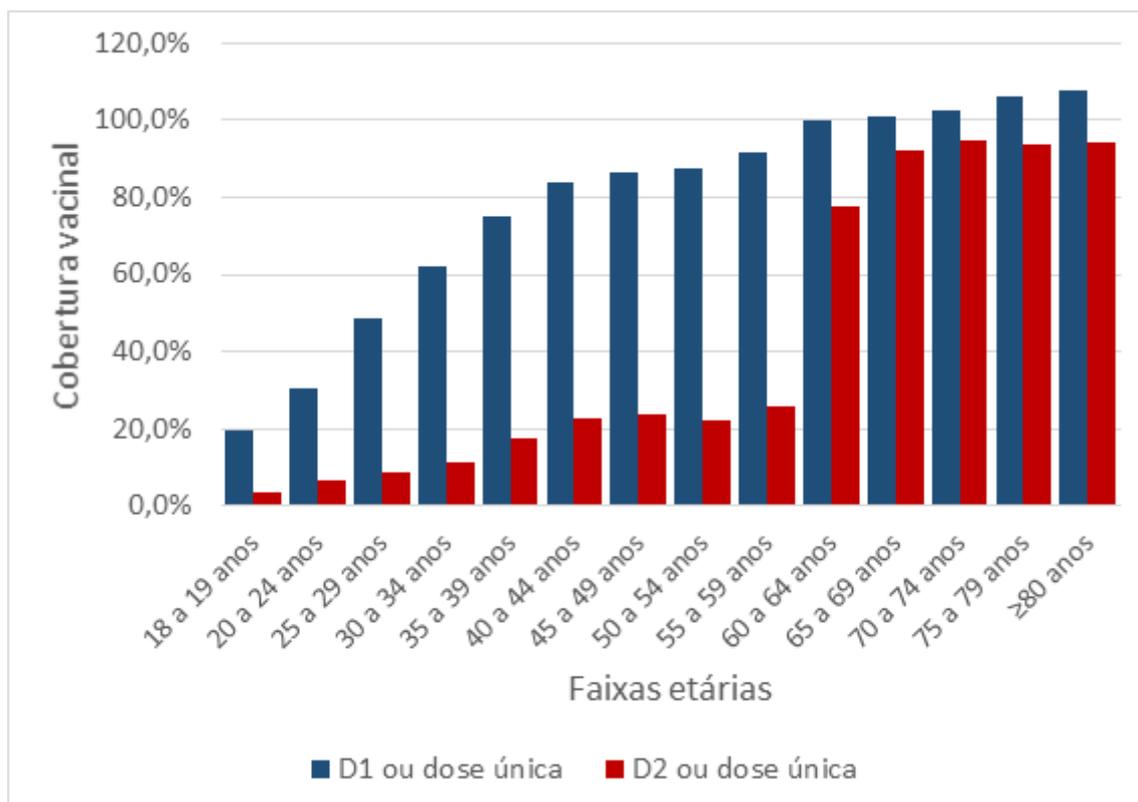
1.1. Administração de dose de reforço de vacinas contra a Covid-19.

2. **INTRODUÇÃO**

2.1. A Campanha Nacional de Vacinação contra a Covid-19 iniciou-se em 18 de janeiro de 2021. Nesse momento, devida à não disponibilidade de doses de imunizantes suficientes 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.

2.2. Nesse plano, o objetivo principal da vacinação era a redução da morbimortalidade causada pela Covid-19 bem como a proteção da força de trabalho para manutenção do funcionamento dos serviços de saúde e dos serviços essenciais. Na 29<sup>a</sup> pauta de distribuição de vacinas também se iniciou a vacinação da população por faixa etária descendente, começando-se por pessoas de 55 a 59 anos e extensão gradual às demais faixas etárias. Até o dia 24/08/2021 foram distribuídas 223.670.688 milhões de doses de vacinas para as unidades da federação, com cerca de 179.727.882 milhões de doses aplicadas e registradas.

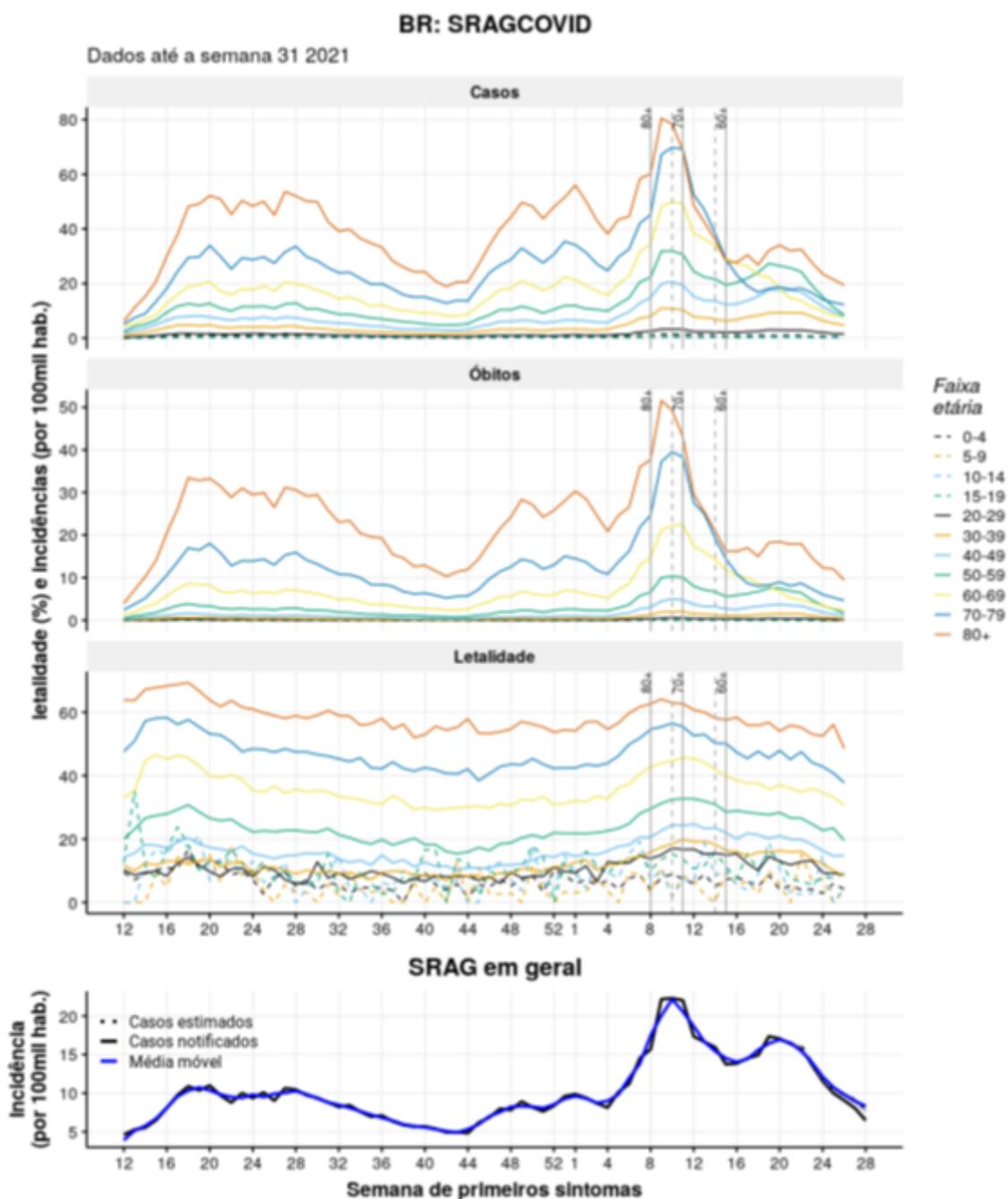
**Figura 1.** Cobertura vacinal, vacinas covid-19, por faixa etária e esquema vacinal.



2.3. A ampliação da vacinação permitiu reduzir significativamente a ocorrência de casos graves e óbitos pela Covid-19, particularmente na população acima de 60 anos de idade, que já obteve maiores coberturas vacinais. Neste grupo, em particular, a mortalidade foi reduzida para níveis próximos aos menores índices observados nos melhores períodos da pandemia. Essa observação é ainda mais marcante ao ser comparada à incidência de formas graves e óbitos na população de adultos jovens, ainda pouco contempladas com a vacinação, que se mantém em taxas próximas aos momentos pré-vacinação, refletindo a elevada circulação do vírus na população.

2.4. A despeito do notável avanço na vacinação, observa-se que a população idosa, em especial acima de 70 anos de idade, é ainda a parcela da população com maiores taxas de incidência e letalidade (figura 2), ressaltando a elevada vulnerabilidade dessa população mesmo após a vacinação.

**Figura 2.** Letalidade, incidência e mortalidade por 100.000 habitantes, por faixa etária, de Síndrome Respiratória Aguda Grave por Covid-19, Brasil, 2020 e 2021.



### 3. EFETIVIDADE DAS VACINAS EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

3.1. A efetividade das vacinas Covid-19 para prevenção do adoecimento foi avaliada em estudos pós-implantação no Brasil, tendo sido observada, inicialmente, uma menor efetividade global para os idosos (1). No entanto, em avaliação realizada pela Fiocruz voltada apenas para os casos graves e óbitos, as vacinas em uso no país mantiveram, inicialmente, elevada proteção para toda população, inclusive para os idosos (2).

3.2. Atualizações temporais das análises estão sendo realizadas e vêm identificando queda progressiva da proteção nos meses mais recentes entre os idosos acima de 70 anos e, particularmente, acima de 80 anos. Observou-se ainda, nas últimas semanas epidemiológicas, tendência de ascensão da curva de incidência das formas graves da doença nessas faixas etárias (dados preliminares não publicados). Estes achados podem estar relacionados à possível diminuição ao longo do tempo da resposta imune após a segunda dose da vacinação nesta população (3–6).

3.3. Além dos idosos, outro grupo que tem merecido atenção em todo o mundo são aqueles com alto grau de imunocomprometimento. Esses indivíduos usualmente apresentam resposta reduzida às diferentes vacinas do calendário vacinal necessitando de esquemas de vacinação adaptados. Dados de imunogenicidade de indivíduos vacinados têm demonstrado menores taxas de soroconversão e titulação de anticorpos neutralizantes contra a Covid-19 em indivíduos imunodeprimidos, variando conforme os diferentes graus de imunossupressão (7–9). A correlação desses achados com a efetividade do esquema vacinal dessa população ainda é incerta, no entanto, há correlação entre a formação de anticorpos neutralizantes e a efetividade das vacinas contra a Covid-19 (10,11). Dessa forma, é possível que os achados de menor resposta imune desta população estejam relacionados à menor efetividade esperada, potencialmente associada a menor duração da resposta imune. Com base nesses dados, recentemente o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos atualizou suas recomendações para incluir a possibilidade de doses adicionais de vacinas Covid-19 (terceira dose) em pessoas com alto grau de imunossupressão (12).

#### **Doses adicional de dose de reforço**

3.4. Esquemas com três doses foram avaliados em ensaios clínicos bem como em coortes de indivíduos imunossuprimidos com o uso de vacinas de RNA mensageiro. De maneira geral, observou-se importante ampliação da resposta imune tanto celular quanto humoral após a administração de dose adicional nesses indivíduos. A incidência de eventos adversos da terceira dose foi semelhante ou levemente aumentada em relação à segunda dose, não tendo sido identificados eventos adversos graves atribuíveis à vacinação nesses estudos (13–16). No entanto, há de se destacar que o número de participantes foi de algumas dezenas pessoas, não permitindo comparar desfechos clínicos entre os grupos nem identificar eventos adversos raros.

3.5. 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 (17) quanto acima de 60 anos (18). 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.

3.6. Ainda em relação à vacina CoronaVac, um estudo em modelo animal avaliou o emprego da terceira dose com reforço homólogo ou heterólogo, tendo sido observada maior resposta imune com os esquemas heterólogos (reforço com vacina de vetor viral ou RNA mensageiro) (19).

3.7. 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 (20).

3.8. Nesse sentido, as atualizações científicas atuais aqui apresentadas reforça a capacidade das diferentes vacinas Covid-19 em produzir memória imunológica, bem como de amplificar a resposta imune com a terceira dose ou o reforço da segunda dose na população em geral e particularmente em idosos e indivíduos imunocomprometidos. É importante ressaltar que ainda não existem estudos de eficácia e efetividade das doses de reforço e que os dados de segurança disponíveis não permitem avaliar a ocorrência de eventos adversos raros.

#### 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, no entanto, há de se reconsiderar as estratégias de vacinação em determinados grupos de maior vulnerabilidade, visto que está sendo observado um incremento da morbimortalidade nas últimas semanas nestes grupos.

4.2. Considerando que, a despeito da elevada cobertura vacinal com 2 doses na população idosa, aqueles acima de 70 anos continuam sendo a faixa etária mais acometida das formas graves da Covid-19 com indícios de ascensão nas taxas de hospitalizações desta população;

4.3. Considerando que, tanto os idosos quanto os indivíduos com alto grau de imunossupressão apresentaram menor proteção pelo esquema padrão da vacinação aos mais diversos tipos de imunizantes;

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

4.5. Considerando a necessidade de urgência da adequação do esquema vacinal nesses indivíduos devido ao seu elevado risco de complicações e óbitos pela Covid-19.

4.6. O Ministério da Saúde, após ampla discussão na Câmara Técnica em Imunização da Covid-19 (CTAI COVID-19), opta por adotar a administração, a partir do 15 de setembro de 2021, de:

4.6.1. Uma dose de reforço da vacina para todos os idosos acima de 70 anos, que deverá ser administrada 6 meses após a última dose do esquema vacinal (segunda dose ou dose única), independente do imunizante aplicado.

4.6.2. Uma dose de reforço para pessoas com alto grau de imunossupressão:

- I - Imunodeficiência primária grave.
- II - Quimioterapia para câncer.
- III - Transplantados de órgão sólido ou de células tronco hematopoiéticas (TCTH) em uso de drogas imunossupressoras.
- IV - Pessoas vivendo com HIV/Aids com CD4 <200 céls/mm<sup>3</sup>.
- 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 - Pacientes em hemodiálise.
- VIII - Pacientes com doenças imunomediadas inflamatórias crônicas (reumatológicas, auto inflamatórias, doenças intestinais inflamatórias).

4.6.3. Para os indivíduos com alto grau de imunossupressão o intervalo para a dose de reforço deverá ser de 28 dias após a última dose do esquema básico.

4.7. A vacina a ser utilizada para a dose adicional deverá ser, preferencialmente, da plataforma de RNA mensageiro (Pfizer/Wyeth) ou, de maneira alternativa, vacina de vetor viral (Janssen ou

Astrazeneca).

4.8. Destaca-se que com o avanço da vacinação nas demais faixas etárias, a depender da evolução da epidemia no país, bem como o surgimento de novas evidências científicas, a administração de doses adicionais para outros grupos poderá ser considerada.

**Tabela 1:** Tabela de drogas modificadoras da resposta imune e doses consideradas imunossupressoras

Metotrexato
Leflunomida
Micofenolato de mofetila
Azatioprina
Ciclofosfamida
Ciclosporina
Tacrolimus
6-mercaptopurina
Biológicos em geral (infiximabe, etanercept, humira, adalimumabe, tocilizumabe, Canakinumabe, golimumabe, certolizumabe, abatacepte, Secukinumabe, ustekinumabe)
Inibidores da JAK (Tofacitinibe, baracitinibe e Upadacitinibe)

Fonte: Calendário SBIm de vacinação - Pacientes Especiais

## 5. REFERÊNCIAS

Ranzani OT, Hitchings M, Nieto MD, D'Agostini TL, Paula RC de, Paula OFP de, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in the elderly population during a P.1 variant-associated epidemic of COVID-19 in Brazil : A test-negative case-control study. Preprint. 2021;

Ranzani OT, Hitchings M, Nieto MD, D'Agostini TL, Paula RC de, Paula OFP de, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in the elderly population during a P.1 variant-associated epidemic of COVID-19 in Brazil : A test-negative case-control study. Preprint. 2021;

Villela DAM, Struchiner CJ, Bastos LS, Codeço CT, Cruz OG, Pacheco AG, et al. Nota Técnica: Análise de efetividade da vacinação da COVID-19 no Brasil para casos de hospitalização ou óbito. 2021.

Stowe J, Andrews N, 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. 2021;37(1):<https://khub.net/web/phe-national/public-library>.

Lustig Y, Zuckerman N, Nemet I, Atari N, Kliker L, Regev-Yochay G, et al. Neutralising capacity against Delta (B.1.617.2) and other variants of concern following Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in health care workers, Israel. Eurosurveillance [Internet]. 1 de julho de 2021;26(26):1–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34212838>

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. N Engl J Med [Internet]. 12 de agosto de 2021;385(7):585–94. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2108891>

Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. Lancet [Internet]. junho de 2021;397(10293):2461–2. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)

Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown MA, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. Lancet Rheumatol [Internet]. julho de 2021;9913(21):1–11. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00212-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00212-5)

Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, Yuki EFN, Pedrosa T, Fusco SRG, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4

trial. *Nat Med* [Internet]. 30 de julho de 2021; Available at: <http://www.nature.com/articles/s41591-021-01469-5>

Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, Cohen C, Fluss R, Olmer L, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med* [Internet]. julho de 2021;1–11. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00220-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00220-4)

Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* [Internet]. 17 de julho de 2021;27(7):1205–11. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine* [Internet]. maio de 2021; Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.063>

Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. 2021;August 13t.

Massa F, Cremoni M, Gerard A, Grabsi H, Rogier L, Blois M, et al. Safety and Cross-Variant Immunogenicity of a Three-Dose COVID-19 mRNA Vaccine Regimen in Kidney Transplant Recipients. *SSRN Electron J*. 2021;

Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *Jama*. 2021;8–10.

Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med* [Internet]. 11 de agosto de 2021;February(Coospondance):NEJMc2111462. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2111462>

Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* [Internet]. 12 de agosto de 2021;385(7):661–2. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2108861>

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;

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;

Zhang J, He Q, An C, Mao Q, Gao F, Bian L, et al. Boosting with heterologous vaccines effectively improves protective immune responses of the inactivated SARS-CoV-2 vaccine. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 18 de julho de 2021;(0):1–2 Available at: <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1957401>

Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D, Aboagye J, Aley PK, Angus BJ, et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). *SSRN Electron J* [Internet]. 2021;19. Available at: <https://www.ssrn.com/abstract=3873839>

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. *Lancet* [Internet]. junho de 2021;6736(21):1–10. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621014203>

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* [Internet]. 2021;2021.05.19.21257334. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257334v2>

Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens. *medRxiv*

[Internet].

2021;2021.06.13.21258859.

Available

at:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.13.21258859v1>

Atenciosamente,

**ROSANA LEITE MELO**

Secretaria Extraordinária de Enfrentamento à COVID-19



Documento assinado eletronicamente por **Rosana Leite de Melo, Secretário(a) Extraordinário de Enfrentamento à COVID-19**, em 26/08/2021, às 11:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); 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](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0022413396** e o código CRC **CC8CA1A6**.

Referência: Processo nº 25000.128596/2021-75

SEI nº 0022413396

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](http://saude.gov.br)