



Nota Técnica Conjunta SBIm/SBP: intervalo entre as doses das vacinas COVID-19 AstraZeneca/Oxford e Pfizer – 13/07/2021

Renato Kfoury

Marco Aurélio Sáfadi

A estratégia de estender para 12 semanas o intervalo entre as duas doses das vacinas AstraZeneca (AZ) e Pfizer não é uma iniciativa isolada do Ministério da Saúde do Brasil, mas sim uma estratégia adotada por diversos países em situações em que havia necessidade de acelerar o processo de vacinação e uma oferta limitada de vacinas. A decisão baseia-se no racional de que, em um cenário de estoque limitado de doses (como é o caso do Brasil), ao estender o intervalo, é possível acelerar a vacinação e assim, alcançar mais rapidamente uma proporção maior da população com pelo menos uma dose, antecipando desta forma a proteção de um maior número de pessoas.

Importante lembrar que para muitas vacinas, de maneira geral, intervalos maiores entre doses oferecem respostas imunes mais robustas após a segunda dose, o que, em princípio, pode se traduzir, inclusive, em respostas protetoras mais duradouras.

Para avaliar a efetividade após uma única dose de vacina é necessário um cenário em que, de fato, as pessoas possam ter sido alvo do risco de exposição por um período suficiente para esta análise. Este cenário epidemiológico não é possível em países que optaram por intervalos de três

a quatro semanas entre as doses, pois neste curto intervalo de tempo as respostas imunes ainda estão sendo construídas, não permitindo uma análise real da efetividade da vacina com a primeira dose.

Entretanto, em países que adotaram a opção de maior intervalo entre as duas doses da vacina Pfizer (Reino Unido optou por 12 semanas de intervalo entre as doses, Canadá quatro meses, França e Alemanha seis semanas), o cenário foi propício para este tipo de análise.

O argumento mais convincente em defesa desta estratégia vem dos países que optaram por estender o intervalo entre as doses e publicaram dados de efetividade após a primeira dose e antes do recebimento da segunda dose (caso da Escócia e da Inglaterra) com resultados consistentes e sólidos:

1) Na Escócia, a efetividade da vacinação após uma dose da vacina AZ/Oxford foi de 88% e após uma dose da vacina Pfizer foi de 91% contra hospitalização em idosos, 34 dias após a primeira dose. Como nestes locais houve tempo para avaliar a efetividade após uma única dose, estes resultados expressam com muito mais robustez a proteção esperada com esta estratégia.

Não foi observada, neste estudo, no período de análise, diminuição da efetividade com o passar das semanas após a primeira dose da vacina (nem com Pfizer e nem com AZ). Duas a três semanas após a aplicação da primeira dose, a efetividade calculada atingiu um *plateau* e se manteve estável até o momento da segunda dose. A efetividade na prevenção de hospitalização

após uma única dose entre idosos com mais de 80 anos foi de 85% (IC95%: 66-93%), na avaliação de pelo menos seis semanas após a primeira dose (Tabela 1).

Tabela 1. Efetividade da vacinação COVID-19 na Escócia após uma dose das vacinas AZ/Oxford e Pfizer contra hospitalização em adultos

Pessoas - anos	Número de eventos	Risco relativo ajustado para idade (95% CI)	Risco relativo completo ajustado (95% CI)	Risco relativo ponderado de propensão completa e inversa ajustada (95% CI)	Efeito da vacina (95% CI)	
18–64 anos						
Não vacinados	66 1 060	3442	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	0
Vacina dose 1 (0–6 dias)	6720	18	0.40 (0.25 - 0.64)	0.28 (0.18 - 0.46)	0.38 (0.29 - 0.50)	62% (50 - 71)
Vacina dose 1 (7–13 dias)	6667	55	1.29 (0.99 - 1.69)	0.88 (0.66 - 1.16)	1.10 (0.93 - 1.31)	-10% (-31 - 7)
Vacina dose 1 (14–20 dias)	5458	25	0.77 (0.52 - 1.14)	0.49 (0.33 - 0.74)	0.58 (0.45 - 0.75)	42% (25 - 55)
Vacina dose 1 (21–27 dias)	4769	12	0.43 (0.24 - 0.76)	0.27 (0.15 - 0.49)	0.38 (0.27 - 0.54)	62% (46 - 73)
Vacina dose 1 (28–34 dias)	3859	≤5	0.13 (0.04 - 0.41)	0.09 (0.03 - 0.27)	0.08 (0.03 - 0.18)	92% (82 - 97)
Vacina dose 1 (35–41 dias)	2797	7	0.43 (0.20 - 0.90)	0.26 (0.12 - 0.56)	0.40 (0.25 - 0.62)	60% (38 - 75)
Vacina dose 1 (42+ dias)	5166	11	0.37 (0.20 - 0.66)	0.24 (0.13 - 0.45)	0.35 (0.24 - 0.51)	65% (49 - 76)
65–79 anos						
Não vacinados	132 254	2449	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	0
Vacina dose 1 (0–6 dias)	9598	42	0.23 (0.17 - 0.31)	0.26 (0.19 - 0.35)	0.12 (0.08 - 0.17)	88% (83 - 92)
Vacina dose 1 (7–13 dias)	9148	75	0.44 (0.35 - 0.55)	0.64 (0.50 - 0.82)	0.26 (0.20 - 0.35)	74% (65 - 80)
Vacina dose 1 (14–20 dias)	4219	40	0.46 (0.34 - 0.63)	0.60 (0.43 - 0.83)	0.25 (0.17 - 0.36)	75% (64 - 83)
Vacina dose 1 (21–27 dias)	1179	15	0.56 (0.34 - 0.94)	0.47 (0.28 - 0.79)	0.21 (0.11 - 0.39)	79% (61 - 89)
Vacina dose 1 (28–34 dias)	498	≤5	0.28 (0.09 - 0.86)	0.16 (0.05 - 0.50)	0.07 (0.02 - 0.27)	93% (73 - 98)
Vacina dose 1 (35–41 dias)	242	5	1.03 (0.43 - 2.48)	0.36 (0.14 - 0.91)	0.16 (0.05 - 0.49)	84% (51 - 95)
Vacina dose 1 (42+ dias)	334	11	1.82 (1.00 - 3.28)	0.62 (0.34 - 1.15)	0.28 (0.13 - 0.58)	72% (42 - 87)

(Continua na página seguinte)

(Continuação)

Pessoas - anos	Número de eventos	Risco relativo ajustado para idade (95% CI)	Risco relativo completo ajustado (95% CI)	Risco relativo ponderado de propensão completa e inversa ajustada (95% CI)	Efeito da vacina (95% CI)
≥80 anos					
Não vacinados	38 439	1807	1 (ref)	1 (ref)	0
Vacina dose 1 (0–6 dias)	3072	96	0.68 (0.55 - 0.83)	0.44 (0.36 - 0.55)	74% (68 - 80)
Vacina dose 1 (7–13 dias)	3876	128	0.73 (0.61 - 0.88)	0.63 (0.52 - 0.77)	66% (59 - 73)
Vacina dose 1 (14–20 dias)	3749	89	0.53 (0.43 - 0.65)	0.54 (0.43 - 0.68)	69% (61 - 76)
Vacina dose 1 (21–27 dias)	3172	45	0.32 (0.23 - 0.42)	0.35 (0.26 - 0.49)	79% (70 - 85)
Vacina dose 1 (28–34 dias)	1894	24	0.28 (0.18 - 0.41)	0.30 (0.19 - 0.46)	83% (72 - 89)
Vacina dose 1 (35–41 dias)	782	9	0.24 (0.13 - 0.47)	0.21 (0.11 - 0.41)	87% (73 - 94)
Vacina dose 1 (42+ dias)	548	10	0.37 (0.20 - 0.69)	0.24 (0.13 - 0.46)	85% (68 - 93)

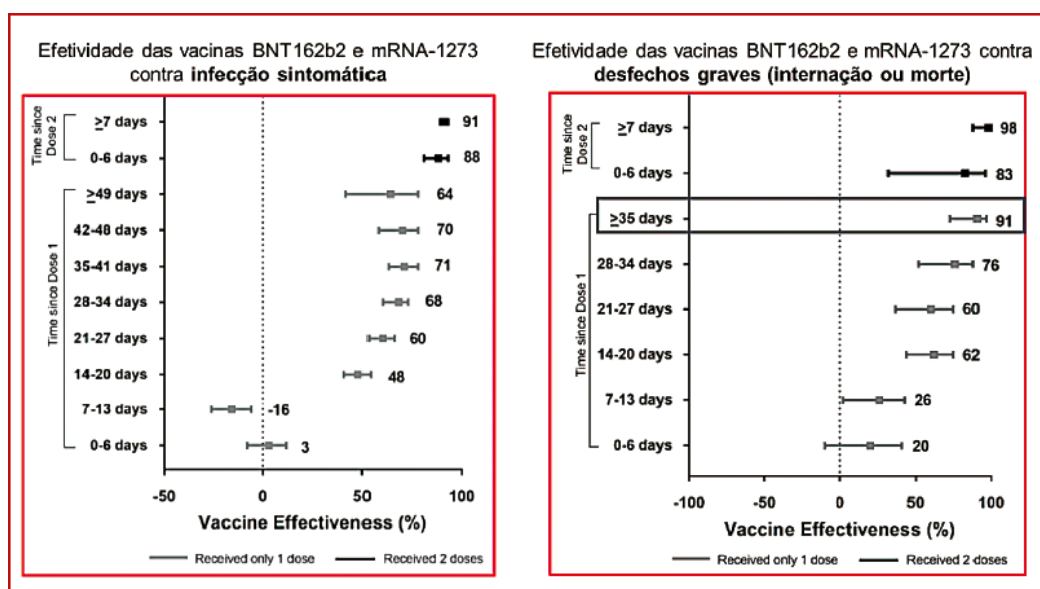
Em resumo, os dados do estudo fornecem evidências de que, após a implementação das primeiras doses das vacinas de RNA mensageiro (Pfizer) e de vetor viral (AZ/Oxford), dramáticas reduções nas internações hospitalares devido à COVID-19 em adultos de alto risco na Escócia foram observadas¹.

2) Em outra análise na Inglaterra a vacinação com uma única dose da vacina Pfizer ou AZ/Oxford foi associada a redução significativa nos casos de COVID-19 em idosos, com uma proteção ainda maior contra formas graves da doença².

3) Ainda na Inglaterra, demonstrou-se que adultos infectados pelo SARS-CoV-2, três semanas depois de receber uma dose da vacina Pfizer ou AZ/Oxford apresentaram 38% a 49% menos chance de transmitir o vírus para seus contatos domiciliares do que pessoas não vacinadas, o que antecipa a possibilidade de impacto na transmissão do vírus na comunidade³.

4) Em estudo realizado no Canadá, a efetividade ajustada para hospitalização foi elevada, de 91%, 35 ou mais dias após a primeira dose e antes de receber a segunda dose, sem tendência de queda de proteção até o momento da análise (Tabela 2). Houve identificação das variantes de preocupação (VOC) alfa, beta e gama durante o período⁴.

Tabela 2. Efetividade das vacinas de RNAm (Pfizer- BNT162b2 e Moderna mRNA-1273) contra doença sintomática (a) e contra desfechos graves (hospitalização e morte) por COVID-19 (b).



5) Publicação recente da Universidade de Birmingham, em colaboração com o Instituto de Saúde Pública Inglês, demonstrou que o intervalo de 12 semanas entre as doses da vacina Pfizer incrementou significativamente a resposta imune celular e humoral em idosos (títulos 3,5 vezes maiores quando comparados com vacinados com três semanas de intervalo - (4,030 U/ml vs 1,138 U/ml). Este é o primeiro dado comparativo entre dois esquemas de doses⁵.

6) Evidências de efetividade com o intervalo estendido já existem para a variante Delta (B.1.617.2) observadas no Reino Unido (RU)⁶ e no Canadá⁷. No estudo inglês, observou-se proteção elevada contra hospitalização após a primeira dose, de 71% e de 94%, com as vacinas AZ e Pfizer respectivamente. (Tabela 3)

No Canadá, na presença de circulação das quatro variantes de preocupação, a efetividade contra hospitalização ou morte, para a variante Delta, após uma dose das vacinas AZ, Pfizer ou Moderna, foi respectivamente de 88%, 68% e 96%. Para as variantes Beta e Gama (analisadas em conjunto), a efetividade para hospitalização ou morte foi de 83%, 68% e 89%, para as vacinas AZ, Pfizer e Moderna, respectivamente (Tabela 4).

Os resultados corroboram evidências anteriores que demonstraram que, a despeito de as variantes impactarem na capacidade de neutralização do vírus em estudos in vitro, a proteção da resposta induzida pelas vacinas se

mantém elevada para os desfechos graves de doença, como hospitalização e morte.

Tabela 3. Efetividade estimada da vacina contra a hospitalização, Reino Unido.

	Alfa (B.1.117)	Delta (B.1617.2)
Status vacinal	Efetividade da vacina contra hospitalização	Efetividade da vacina contra hospitalização
Qualquer vacina		
Dose 1	78% (95%IC: 65-86)	75% (95%IC: 57-85)
Dose 2	92% (95%IC: 78-97)	94% (95%IC: 85-98)
Pfizer		
Dose 1	83% (95%IC: 62-93)	94% (95%IC: 46-99)
Dose 2	95% (95%IC: 78-99)	96% (95%IC: 86-99)
Astra-Zeneca/Oxford		
Dose 1	76% (95%IC: 61-85)	71% (95%IC: 51-83)
Dose 2	86% (95%IC: 53-96)	92% (95%IC: 75-97)

Tabela 4. Efetividade das vacinas contra as variantes Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1) e Delta (B.1.617.2) para hospitalização ou mortes, de acordo com a vacina e número de doses em Ontário, Canadá.

Desfecho	Efetividade ajustada da vacina (%)			
	Outras variantes (não-VOC)	Alfa	Beta/Gama	Delta
HOSPITALIZAÇÃO OU MORTE				
BNT162b2 (Pfizer)				
≥14 dias após a dose 1 apenas §	68 (54, 78)	68 (54, 78)	68 (54, 78)	68 (54, 78)
≥7 dias após a dose 2	96 (82, 99)	95 (92, 97)	95 (81, 99)	-¶
mRNA-1273 (Moderna)				
≥14 dias após a dose 1 apenas §	57 (28, 75)	79 (74, 83)	89 (73, 95)	96 (72, 99)
≥7 dias após a dose 2	96 (70, 99)	94 (89, 97)	-¶	-¶
ChAdOx1 (AstraZeneca)				
≥14 dias após a dose 1 apenas §	-¶	85 (81, 88)	83 (66, 92)	88 (60, 96)
≥7 dias após a dose 2	-¶	-**	-¶	-¶

§ Exclui indivíduos que receberam a dose 2

¶ Efetividade vacinal (VE) estimada em 100% com base em zero caso em vacinados

** VE não reportada devido a intervalos de confiança extremamente imprecisos de 95%

É evidente que, num cenário em que não houvesse estoque limitado de doses, a estratégia de postergar a segunda dose das vacinas poderia ser reavaliada, no entanto, infelizmente, este não é o caso do Brasil e de muitos outros países neste momento.

É importante destacar que é inequívoco o benefício da segunda dose na proteção contra a COVID-19 e que seria desejável oferecer esta proteção adicional conferida pela segunda dose poucas semanas após a primeira. Do ponto de vista programático e de saúde pública, a decisão da extensão do intervalo entre as doses, em cenários de escassez de vacinas, tem como motivador a antecipação da proteção de maior parcela da população e consequente redução das mortes, hospitalizações e morbidade associada a esta doença. Os modelos de impacto e efetividade dessa estratégia demonstram benefícios associados à extensão do intervalo da vacinação em todos os cenários avaliados⁸.

O eventual prejuízo acarretado pela extensão do prazo em incrementar a proteção com a segunda dose é superado substancialmente com o número de mortes e de hospitalizações que se consegue prevenir antecipando a vacinação para um maior número de pessoas⁹.

Esta e outras recomendações, para o sucesso do programa de imunização, implicam na necessidade de implementação de mecanismos, incluindo agendamento, busca ativa, registros eletrônicos e outros, que garantam a adesão à segunda dose destas duas vacinas (AZ/Oxford e Pfizer).



Não menos importante foi o posicionamento oficial da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 15 de junho, deixando claro que a estratégia de extensão de prazo de doses de vacinas deve ser utilizada em países que ainda não atingiram altas taxas de cobertura vacinal nos grupos prioritários e que estão experimentando uma alta incidência de casos de COVID-19 combinados com restrições de fornecimento de vacinas. A OMS recomenda, ainda, que esses países se concentrem em alcançar uma alta cobertura com a primeira dose nos grupos prioritários, estendendo o intervalo entre as doses até 12 semanas¹⁰.

As sociedades brasileiras de Imunizações (SBIm) e de pediatria (SBP), por seus Departamentos Científicos de Imunizações e Infectologia, consideram, portanto, que para o atual momento epidemiológico que vivemos e com a quantidade de doses atualmente disponível no País, a estratégia de manter o intervalo entre doses das vacinas Pfizer e AZ/Oxford em 12 semanas (sem abrir mão da importância de administrarmos a segunda dose), a exemplo do que fizeram Escócia, Inglaterra, Canadá e diversos outros países, parece correta e permite reduzir a carga de morbimortalidade da doença. Entendem ainda, que em breve, assim que conseguirmos contemplar a população de adultos a ser vacinada com pelo menos uma dose, o intervalo poderá ser reduzido, dentro de um cenário epidemiológico de menor transmissão comunitária.

Referências

01. Vasileiou E, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. Lancet 2021; 397: 1646-57.

02. Bernal JL, et al. MedRxiv: 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>. Acessado em julho de 2021.

03. Mahase E. Covid-19: One dose of vaccine cuts risk of passing on infection by as much as 50%, research shows BMJ 2021;373:n1112. doi:10.1136/bmj.n1112

04. Chung H, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines Against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 outcomes in Ontario, Canada. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.24.21257744>

05. Parry H, et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody Generation in older people. MedRxiv. 2021. doi: 10.1101/2021.05.15.21257017.

06. Stowe C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. MedRxiv 2021 https://khub.net/web/phe-national/public/-/library/document_library/v2WsRK3ZIEig/view/479607266.

07. Nasreen B, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern, Canada. MedRxiv preprint 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259420>.

08. Nam A, et al. Modelling the impact of extending dose intervals for COVID-19 vaccines in Canada. Disponível em:



<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.07.21255094v1.full.pdf>
Acessado em julho 2021.

09. Quach C, Deeks S. COVID-19 vaccination: Why extend the interval between doses? J Assoc Med Microbiol Infect Dis (Canada). Advance access article doi:10.3138/jammi-2021-0323.

10. WHO. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccinesSAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1. Acessado julho 2021.