



Considerações para otimizar a distribuição das vacinas da AstraZeneca/AZD1222 e SII/Covishield num contexto de fornecimento limitado e prazos apertados

16 de Março de 2021

PRINCIPAIS MENSAGENS

- O grupo genérico de vacinas (recombinantes) ChAdOx1-S inclui as vacinas da AstraZeneca/AZD1222 e SII/Covishield. Para uma eficácia prolongada através do uso de vacinas ChAdOx1-S, a **OMS recomenda duas doses padrão (0,5 ml) administradas com um intervalo de oito a 12 semanas entre doses.**
- Os ensaios clínicos demonstraram que pode ser esperada uma eficácia até 76% (IC de 95%, 59,3-85,9) contra a COVID-19 confirmada em laboratório após a vacinação com uma única dose de 0,5 ml medida a partir dos 22 dias após a toma da vacina até às 12 semanas.¹
- **As evidências demonstram uma eficácia sustentada da vacina após uma única dose de 0,5 ml durante um período de até 12 semanas (três meses), no entanto as concentrações de anticorpos diminuíram em 34% ao longo de 90 dias.**² Estão disponíveis dados limitados sobre a duração da eficácia ou sobre a queda rápida da imunidade após as 12 semanas, e uma segunda dose já mostrou manter uma elevada eficácia.
- Modelos matemáticos não publicados demonstram que quando os abastecimentos são bastante limitados durante o período da introdução inicial, vacinar mais pessoas nos grupos populacionais de maior prioridade com uma dose em vez de vacinar metade desse número com duas doses iria aumentar substancialmente o número de mortes prevenidas, caso a eficácia da dose inicial seja de pelo menos 50% da que ocorre com duas doses.
- Tendo em conta as evidências que sugerem o potencial de redução das taxas de doença após a administração da primeira dose e dos dados dos modelos matemáticos, **os programas nacionais de vacinação que possuem abastecimentos limitados das vacinas da AstraZeneca/AZD1222 ou da SII/Covishield podem escolher uma estratégia de vacinar um número máximo de pessoas no maior número de grupos prioritários com uma primeira dose e, de preferência, planejar a administração da segunda dose 12 semanas depois (três meses), ou assim que seja possível.**

¹ Voysey et al. Lancet 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)

² Voysey et al. Lancet 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)

- Dada a equivalência das vacinas da AstraZeneca/AZD1222 e da SII/Covishield à ChAdOx1-S, os dois produtos são intercambiáveis.

Finalidade: Este documento fornece uma visão geral sobre a base científica e as principais considerações programáticas para orientar o processo decisório dos países relativamente à otimização da distribuição das vacinas da AstraZeneca/AZD1222 e SII/Covishield em circunstâncias onde os abastecimentos das vacinas são limitados e não é possível prever de forma segura futuras quantidades e datas de entrega. Estão disponíveis detalhes adicionais sobre as evidências e principais estudos existentes na página da internet do SAGE, enquanto os recursos para a implementação e formação estão disponíveis na página da internet do conjunto de ferramentas de introdução das vacinas contra a COVID-19.^{3,4}

Contexto: Actualmente, o abastecimento do mercado mundial das vacinas da AstraZeneca/AZD1222 e da SII/Covishield, ambas fornecidas ao abrigo da Iniciativa COVAX, não satisfaz a procura.⁵ Embora seja esperado que os abastecimentos aumentem ao longo da segunda metade de 2021, a frequência de envios de remessas para os países permanece incerta a curto e médio prazo e a validade das vacinas na altura da sua entrega pode ser tão curta como três meses. Os países que recebem menos doses do que necessitam para vacinarem totalmente todos os grupos mais prioritários serão desafiados a encontrarem um equilíbrio adequado entre os principais objectivos:

- Maximizar a imunidade contra a COVID-19 nos grupos prioritários mais elevados, de acordo com o calendário recomendado;
- Alcançar o maior número de pessoas no maior número de grupos prioritários o mais rápido possível com pelo menos uma dose; e
- Administrar totalmente todas as doses disponíveis antes do final do prazo de validade.

Na situação dinâmica e incerta em que nos encontramos no que toca aos abastecimentos, pode não ser possível perseguir simultaneamente todos os três objectivos referidos anteriormente. Os países podem ter de considerar modificar as suas estratégias planeadas de vacinação para alcançarem o maior impacto protector possível, tendo em conta a quantidade e validade das vacinas recebidas e o calendário e quantidades estimados de futuras entregas.

A. Baseado em dados factuais

As recomendações provisórias do SAGE da OMS sobre a vacina da AstraZeneca contra a COVID-19 referem-se a um grupo genérico de vacinas (recombinantes) ChAdOx1-S contra a COVID-19. A vacina (recombinante) ChAdOx1-S utiliza um vector de adenovírus de ADN para despertar os anticorpos para a proteína spike da SARS-CoV-2. As recomendações da OMS referem-se ao produto AZD1222 desenvolvido em conjunto pela Universidade de Oxford (Reino Unido) e a AstraZeneca, assim como às vacinas (recombinantes) ChAdOx1-S produzidas por outros fabricantes, nomeadamente a AstraZeneca/AZD1222 (produzida pela AstraZeneca-SKBio na República da Coreia e a SII/Covishield (produzida pelo Serum Institute of India). Cada um destes produtos tem como base os dados clínicos essenciais da AstraZeneca e demonstra equivalência nas suas revisões regulamentares e da OMS. A autorização condicional de introdução no mercado emitida por parte da Agência Europeia do

³ <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>

⁴ <https://www.who.int/tools/covid-19-vaccine-introduction-toolkit>

⁵ <https://www.gavi.org/covax-vaccine-roll-out>

Medicamento (EMA) à vacina da AstraZeneca/AZD1222 foi recebida a 29 de Janeiro de 2021. A OMS concedeu autorização para a introdução de ambos os produtos na lista de uso de emergência a 15 de Fevereiro de 2021.⁶

As estimativas actuais sobre a eficácia dos produtos são retiradas das análises conjuntas de dados de quatro ensaios clínicos aleatórios e controlados realizados no Reino Unido (dois estudos), Brasil e África do Sul, envolvendo aproximadamente 24 000 adultos com 18 ou mais anos. Uma vez que as durações examinadas dos intervalos entre a primeira e segunda doses variam entre os diferentes estudos, a eficácia entre doses descrita em baixo foi estimada.

Para efeitos de descrever as evidências científicas de apoio a estes produtos, o nome genérico de ChAdOx1-S será utilizado na tabela mais em baixo. Deve ser referido que tendo em conta a equivalência das vacinas da AstraZeneca/AZD1222 e da SII/Covishield à ChAdOx1-S, os dois produtos são intercambiáveis.⁷

<p>Calendário recomendado</p>	<p>A OMS recomenda que o regime ideal para uma eficácia prolongada através do uso de vacinas ChAdOx1-S consiste em duas doses padrão (0,5 ml) administradas com um intervalo de oito a 12 semanas entre doses.</p> <p>Esta recomendação pode ser actualizada à medida que mais dados ficam disponíveis.</p>
<p>Eficácia da vacina após duas doses</p>	<p>As vacinas ChAdOx1-S possuem uma eficácia de 66,7% (IC de 95%, 57,4-74,0) contra a infecção sintomática do SARS-CoV-2 após a administração de duas doses. A eficácia da vacina aumentou de forma significativa quando o intervalo entre a primeira e segunda doses foi superior a quatro semanas. Não existem dados sobre a eficácia da vacina quando as duas doses são administradas com um intervalo inferior a quatro semanas.</p> <p>Dados recentes de imunogenicidade também mostram uma resposta dos anticorpos de ligação de mais do dobro após um intervalo de 12 ou mais semanas, comparado com um intervalo de menos de seis semanas.⁸</p>
<p>Eficácia da vacina após uma dose</p>	<p>A eficácia após a primeira dose já provou ser elevada e persiste durante pelo menos 12 semanas. Os ensaios clínicos demonstraram que pode ser esperada uma eficácia até 76,0% (IC de 95%, 59,3-85,9) contra a COVID-19 confirmada em laboratório após a vacinação com uma única dose de 0,5 ml medida a partir dos 22 dias após a toma da vacina até às 12 semanas.⁹</p> <p>Estão disponíveis dados limitados sobre a duração da eficácia ou sobre a queda rápida da imunidade após as 12 semanas, e uma segunda dose já mostrou manter uma elevada eficácia.</p>

⁶ <https://www.who.int/news/item/15-02-2021-who-lists-two-additional-covid-19-vaccines-for-emergency-use-and-covax-roll-out>

⁷ https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1

⁸ Voysey et al. Lancet 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)

⁹ Voysey et al. Lancet 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)

	Estudos observacionais sobre a eficácia das vacinas contra a COVID-19 após a administração da primeira dose confirmaram um efeito bastante elevado da vacina contra a hospitalização (entre 80% a 94%), incluindo nos idosos. ^{10,11,12}
Duração da imunidade após uma dose	<p>Após a vacinação com uma única dose de 0,5 ml da vacina, as evidências demonstram uma eficácia sustentada da vacina durante o período subsequente de observação de até 12 semanas (três meses), no entanto as concentrações de anticorpos diminuíram em 34% ao longo de 90 dias.¹³</p> <p>A duração da presença de anticorpos e da capacidade de neutralização viral ainda não foi estimada para lá desse período.</p>

Modelo matemático. Os actuais modelos matemáticos não publicados demonstram que quando os abastecimentos são bastante limitados durante o período da introdução inicial, **vacinar mais pessoas nos grupos populacionais de maior prioridade com uma dose em vez de vacinar metade desse número com duas doses iria aumentar substancialmente o número de mortes prevenidas, desde que a eficácia da dose inicial seja de pelo menos 50% da que ocorre com duas doses.** À medida que os abastecimentos aumentam e as populações de maior prioridade recebem uma dose, será necessária uma decisão sobre a utilização dos abastecimentos para vacinar esse grupo com uma segunda dose ou avançar com as primeiras doses para os grupos de risco seguintes. A decisão depende dos riscos relativos de mortalidade entre os grupos de risco prioritário, a eficácia relativa da vacina após uma ou duas doses, a durabilidade ao longo do tempo da eficácia após uma dose, e o ritmo do reabastecimento.

Com o aumento dos abastecimentos e a administração das vacinas aos grupos de risco menos elevado, o modelo indica que os grupos em risco mais elevado devem ser priorizados de modo a completarem a sua vacinação com uma segunda dose em vez da contínua administração da primeira dose a grupos menos prioritários. O ponto específico em que esta estratégia combinada deve ocorrer depende dos volumes dos reabastecimentos, ritmo, tamanho das populações, riscos relativos associados a doenças, e características da eficácia da vacina.

Espera-se que priorizar a administração da primeira dose no início do programa aos grupos prioritários mais elevados irá oferecer um maior benefício quando os abastecimentos forem bastante limitados; isto é verdade mesmo quando os abastecimentos são insuficientes para administrar a segunda dose de forma atempada, desde que a redução da imunidade da primeira dose não seja muito rápida.

B. Considerações programáticas

Tendo em conta o curto prazo desde o desenvolvimento da vacina até à sua introdução na lista de uso de emergência, os dados de estabilidade disponíveis para as vacinas da AstraZeneca/AZD1222 e da SII/Covishield apenas permitem a autorização com uma validade de seis meses, tal como ocorre com outras vacinas contra a COVID-19. Esta é uma validade muito mais curta do que as das vacinas normalmente processadas no PAV, por isso qualquer estratégia de vacinação com a

¹⁰ Lopez Bernal J, et al. MedRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>

¹¹ Hyams C, et al. Lancet preprint. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3796835

¹² Vasileiou et al, Lancet preprint. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3789264

¹³ Voysey et al. Lancet 2021; 397:881-91 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3)

AstraZeneca/AZD1222 ou a SII/Covishield requer um planeamento cuidadoso e uma implementação acelerada por parte dos países para garantir que as vacinas podem ser administradas antes do final da validade.

Dadas as dificuldades mundiais de produção e a natureza imprevisível da frequência e quantidade de futuros envios de remessas, cada país terá de avaliar de forma adequada o que é relevante a nível operacional no seu contexto nacional. Em baixo são citados um conjunto de factores programáticos para consideração. Muitos dos factores estão interligados e não podem ser observados de forma independente. É recomendado que os NITAG desempenhem um papel central no processo decisório, participando de forma activa na avaliação dos riscos e benefícios de cada alternativa em consideração.

Factor	Considerações
<p>Tamanho dos grupos prioritários a serem vacinados (população-alvo)</p>	<p>De acordo com o inventário disponível e antecipado no país e os envios antecipados de doses adicionais, os países devem calcular se os abastecimentos são suficientes para a administração de um calendário de duas doses a todos os grupos prioritários desejados, com um intervalo de oito a 12 semanas entre a primeira e segunda doses. A identificação dos grupos prioritários desejados seria informada por estratégias nacionais e os actuais cenários de transmissão da COVID-19.</p> <p>Se o abastecimento de vacinas for insuficiente para cobrir a população-alvo com duas doses, os países devem considerar:</p> <p>Opção A: Reduzir o número de indivíduos visados através da estratificação dos riscos dentro dos grupos prioritários e administrar todos os alvos com duas doses; ou</p> <p>Opção B: Alargar todas as doses disponíveis para vacinar os grupos prioritários com pelo menos uma dose até que os abastecimentos sejam reabastecidos. Esta opção iria fornecer uma eficácia estimada de 76,0% contra a COVID-19 confirmada em laboratório após a primeira dose, sem uma redução da imunidade até 12 semanas.</p>
<p>Estratégia para a administração da vacinação</p>	<p>Diferentes estratégias para a administração da vacinação irão ter um impacto na “velocidade” a que as doses disponíveis podem ser administradas. Por exemplo, um centro urbano com muitas pessoas irá ter taxas de administração mais elevadas do que uma unidade de saúde rural. Os países devem estimar a taxa de administração das vacinas da sua estratégia de administração geral para os vários grupos-alvo, tendo em consideração o intervalo programado entre a primeira e segunda doses, a validade das doses e os requisitos logísticos (tendo presente que não se deve comprometer a equidade).</p> <p>Para garantir que a segunda dose pode ser administrada no intervalo de oito a 12 semanas, as populações-alvo terão de ser abrangidas rapidamente com a primeira dose, de modo a permitir que a segunda dose seja administrada antes da validade terminar. Se se esperar uma taxa mais lenta de administração das vacinas, então poderá ser necessário administrar uma dose a um grupo mais amplo para maximizar o consumo de todas as vacinas antes do final da validade.</p> <p>Ao programar a vacinação para grupos ocupacionais, por exemplo, profissionais de</p>

	saúde, deve ser tido em consideração o perfil de reactogenicidade da vacina observado nos ensaios clínicos, uma vez que a vacina pode ter como resultado faltas ao trabalho durante 24 a 48 horas após a sua administração.
Prazos para futuros envios de remessas de vacinas	<p>Os prazos de futuros envios de remessas de vacinas e a quantidade de doses podem ser incertos e podem resultar num calendário de entrega que não permite uma total implementação dos planos iniciais de vacinação do país. Deve ser salientado que as vacinas da AstraZeneca/AZD1222 e da SII/Covishield são produtos intercambiáveis, por isso as remessas de diferentes fontes podem ser utilizadas em conjunto. No entanto, existem condições rigorosas sob as quais as vacinas financiadas pela COVAX devem ser acompanhadas e localizadas para propósitos de compensações independentemente da responsabilidade.¹⁴</p> <p>Quando o reabastecimento de vacinas é incerto, os países devem considerar:</p> <p>Opção A: Ajustar o tamanho da população-alvo inicial através da estratificação dos riscos dentro dos grupos prioritários, de modo a fornecer duas doses a todos os indivíduos de risco e prioridade mais elevados para que as doses possam ser consumidas antes do final da validade; ou</p> <p>Opção B: Alargar todas as doses disponíveis para vacinar os grupos prioritários com pelo menos uma dose até que os abastecimentos sejam reabastecidos, reconhecendo que pode ser esperada uma eficácia de 76,0% sem uma redução da imunidade até 12 semanas. Nesta situação, o país pode considerar maximizar o intervalo entre as doses para 12 semanas, de modo a fornecer mais flexibilidade para acomodar a chegada incerta do reabastecimento. No entanto, pode existir o risco de que remessas adicionais não cheguem no prazo de 12 semanas; a segunda dose deve ser administrada o mais rápido possível depois disso.</p>
Intervalo entre a primeira e segunda doses	<p>O intervalo recomendado de oito a 12 semanas entre a primeira e segunda doses permite alguma flexibilidade na administração da segunda dose. Uma vez que a eficácia da vacina aumenta com uma duração mais longa entre doses, pode ser vantajoso alargar o intervalo entre doses até 12 semanas. Num cenário com limitações de abastecimentos, é mais prudente pecar por acomodar intervalos de tempo mais longos entre a administração das duas doses.</p> <p>É provável que a administração da segunda dose antes de oito semanas resulte numa eficácia de longa duração mais baixa e, por isso, não é aconselhada.</p>
Registos	Todas as doses administradas devem ser registadas de acordo com as políticas nacionais, e todas as pessoas vacinadas devem receber uma data para a administração da segunda dose. Se se souber que os abastecimentos de vacinas são limitados e o reabastecimento é incerto, as pessoas vacinadas devem ser

¹⁴ <https://www.who.int/news/item/22-02-2021-no-fault-compensation-programme-for-covid-19-vaccines-is-a-world-first>

	aconselhadas a regressarem 12 semanas depois, e os países devem criar um mecanismo de contacto ou comunicação com os recipientes da primeira dose caso a administração da segunda dose tenha de ser atrasada para lá das 12 semanas. Se existirem atrasos inesperados, a segunda dose deve ser administrada o mais rápido possível depois disso.
Comunicação com o público	As estratégias de comunicação devem ser adaptadas para explicar de forma clara e simples o calendário de vacinação ao público sempre que necessário. Isto é especialmente importante caso o país decida adoptar uma vacinação generalizada com uma dose. Uma comunicação eficaz para explicar a lógica da estratégia como medida provisória, informações sobre a eficácia da vacina, e detalhes relativamente ao potencial prazo para a administração da segunda dose são mensagens importantes que devem ser correctamente compreendidas pelos profissionais de saúde e pelo público.

Conclusão

Tendo em conta as evidências que sugerem o potencial de redução das taxas de doença após a administração da primeira dose, **os programas nacionais de vacinação que possuem abastecimentos limitados das vacinas da AstraZeneca/AZD1222 ou da SII/Covishield podem escolher uma estratégia de vacinar um número máximo de pessoas no maior número de grupos prioritários com uma primeira dose e, de preferência, planejar a administração da segunda dose 12 semanas depois (três meses), ou assim que seja possível.** Ainda não estão disponíveis os dados que apoiam o alargamento para lá dos três meses.

É de salientar que os ensaios clínicos não avaliaram o impacto da resposta dos anticorpos caso o intervalo entre a administração da primeira e segunda doses seja alargado para lá das 12 semanas, nem qual o impacto que esta situação terá relativamente à protecção contra quaisquer variantes do vírus SARS-CoV-2 em circulação.

À medida que novas investigações sobre a eficácia da vacina são realizadas e a monitorização dos riscos associados às mutações virais da SARS-CoV-2 permite uma melhor avaliação das respostas necessárias, serão disponibilizadas mais informações.