



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

NOTA TÉCNICA Nº 177/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Recomendação de **reforços** para pessoas de 18 anos ou mais que receberam a vacina Janssen no esquema primário (dose única)

2. **INTRODUÇÃO**

2.1. O Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (PNO) é o instrumento norteador que ampara a campanha no Brasil e inclui, como objetivo principal da vacinação, a redução dos casos graves e óbitos causados pela covid-19 na população geral, assim como a proteção da força de trabalho para manutenção do funcionamento dos serviços de saúde e essenciais. Nesse sentido foram elencados grupos prioritários pelos quais se iniciou a imunização e com o avanço da campanha e coberturas vacinais foi possível dar acesso à vacinação a todas as pessoas a partir de 5 anos idade.

2.2. Dados brasileiros demonstraram a diminuição de efetividade das vacinas COVID-19 para casos sintomáticos pela variante ômicron observada após 90 dias de reforços homólogos e heterólogos(1). Achados de estudos desenvolvidos em outros países, demonstraram que, após a aplicação de um segundo reforço, houve aumento de cinco vezes nos títulos de anticorpos após uma semana(2).

2.3. Dados brasileiros recentes extraídos do Boletim InfoGripe Fiocruz (26/05/2022) sinalizam a tendência de aumento do número de casos de covid-19 em todas as regiões do país. Cerca de 48% das ocorrências de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) registradas nas últimas quatro semanas ocorreram em função da covid-19. Em relação aos óbitos por SRAG, 84% das notificações foram relacionadas ao Sars-CoV-2 (Covid-19). A análise é referente à Semana Epidemiológica (SE) 20, período de 15 a 21 de maio. Em nível nacional, os casos notificados de SRAG apresentam importante sinal de crescimento nas tendências de longo prazo (últimas seis semanas) e de curto prazo (últimas três semanas), com estimativa de 6,0 [5,3 – 6,9] mil casos na SE 20, especialmente nas faixas etárias da população adulta. Neste sentido, o incentivo à vacinação para os esquemas primários e doses de reforço tem papel fundamental para conter o aumento de casos, hospitalizações e óbitos(3).

3. **VACINA JANSSEN (AD26.COV2.S)**

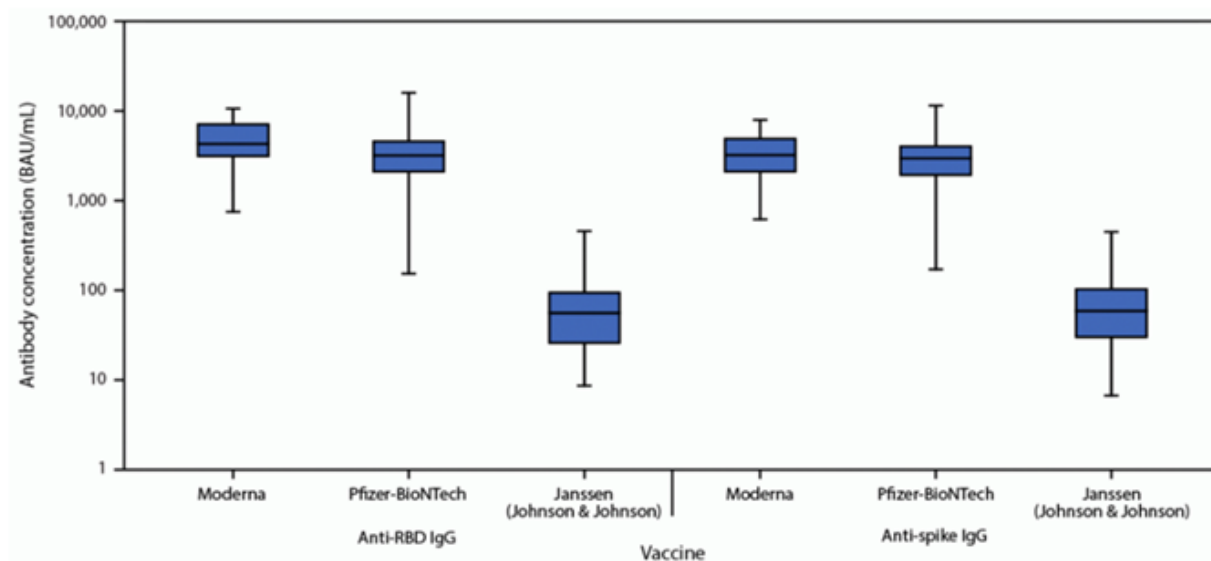
3.1. Em estudo realizado no Mato Grosso do Sul, Brasil, os autores estimaram a eficácia da vacina de Ad26.COV2.S (Janssen) contra covid-19 sintomático e desfechos clínicos. Foram analisados 11.817 testes de RT-PCR. A média de idade foi de 37 (DP = 17) anos e 2.308 (20%) dos indivíduos tinham idade maior ou igual a 50 anos. A eficácia ajustada contra covid-19 sintomática após 28 dias da dose única da vacina foi de 50,9% (IC de 95%, 35,5-63,0). A eficácia ajustada em relação aos resultados clínicos foi de 72,9% (IC de 95%, 35,1 91,1) para hospitalização, 92,5% (IC de 95%, 54,9-99,6) para admissões em unidades de terapia Intensiva (UTI), 88,7% (95% CI, 17,9-99,5) para ventilação mecânica e 90,5% (95% CI, 31,5-99,6) para óbito. Os autores concluíram que, uma única dose da vacina Ad26.COV2.S é capaz de proteger os indivíduos contra as formas graves de covid-19 no contexto de novas variantes. Porém, cabe ressaltar que a eficácia contra covid-19 sintomática foi apenas de 50,9%. Os dados podem ser observados na **tabela 1** (4).

Tabela 1. Eficácia da vacina ajustada de Ad26.COV2.S contra covid-19 sintomática e desfechos clínicos.

COVID19 sintomático (n = 11.817)	OR ajustado	VE ajustada
Não vacinados		
0-13 dias após a dose única	1,56 (1,27 a 1,91)	55,8% (-90,8 a -27,3)
14-27 dias após a dose única	0,73 (0,57 a 0,91)	27,4% (8,7 a 42,7)
≥28 dias após dose única	0,49 (0,37 a 0,64)	50,9% (35,5-63,0)
Admissão hospitalar (8.067)		
Não vacinados		
0-13 dias após a dose única	1,37 (0,78 a 2,29)	-37,3% (-129,1 a 22,1)
14-27 dias após a dose única	0,67 (0,30 a 1,29)	33,5% (-29,1 a 69,8)
≥28 dias após dose única	0,27 (0,09 a 0,65)	72,9% (35,1 a 91,1)
Admissão em UTI (n=7,745)		
Não vacinados		
0-13 dias após a dose única	1.08 (0.34 a 2.71)	-7.5% (-170.6 a 66.1)
14-27 dias após a dose única	0.44 (0.07 a 1.53)	56.0% (-52.8 a 93.1)
≥28 dias após dose única	0.08 (0 a 0.45)	92.5% (54.9 a 99.6)
Ventilação mecânica invasiva (n=7,697)		
Não vacinados		
0-13 dias após a dose única	1.1 (0.28 a 3.23)	-10.3% (-222.9 a 72.2)
14-27 dias após a dose única	0.35 (0.02 a 1.75)	65.2% (-74.7 a 98.1)
≥28 dias após dose única	0.11 (0 a 0.82)	88.7% (17.9 a 99.5)
Óbitos (n=7,728)		
Não vacinados		
0-13 dias após a dose única	1.71 (0.58 a 4.16)	-70.7% (-316.5 a 42.2)
14-27 dias após a dose única	0.51 (0.07 a 1.92)	48.9% (-92.3 a 92.5)
≥28 dias após dose única	0.09 (0 a 0.68)	90.5% (31.5 a 99.6)

3.2. Uma análise comparativa entre a efetividade em relação às hospitalizações para as vacinas Moderna, Pfizer-BioNTech e Janssen (Johnson & Johnson) foi realizada em adultos não imunocomprometidos nos Estados Unidos (EUA). Entre os adultos, a eficácia da vacina contra a hospitalização por covid-19 durante 11 de março a 15 de agosto de 2021 foi maior para a vacina Moderna (93%) em relação às vacinas Pfizer-BioNTech (88%) e Janssen (71%). O esquema de duas doses com as vacinas de mRNA, Moderna e Pfizer-BioNTech, forneceram um alto nível de proteção contra hospitalizações por covid-19 em uma avaliação de vida real em 21 hospitais dos EUA durante o período mencionado. A efetividade contra hospitalizações por covid-19 para as vacinas Moderna e Pfizer foram de 93% e 88%, respectivamente, enquanto a vacina de dose única Janssen teve uma efetividade um pouco menor, 71%. Pessoas vacinadas com a vacina Janssen também apresentaram níveis mais baixos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 pós-vacinação do que aqueles que receberam as vacinas de mRNA. Embora um correlato imunológico de proteção não tenha sido estabelecido para as vacinas COVID-19, os títulos de anticorpos após a infecção e vacinação foram associados à proteção(5). **(Figura 1)**

FIGURE. Serum anti-receptor binding domain and anti-spike immunoglobulin G levels 2–6 weeks after full vaccination among healthy adult volunteers — three hospitals in three U.S. states,*,† April–June 2021



3.3. Estes dados sugerem que os esquemas de vacinas de mRNA de 2 doses fornecem mais proteção do que o regime de vacina de vetor viral Janssen em dose única. Cabe ressaltar que embora a vacina Janssen tenha menor efetividade nesta análise, uma dose foi capaz de reduzir o risco de hospitalização associada a covid-19 em 71%. Compreender as diferenças de efetividade entre as vacinas é de fundamental importância para orientar as estratégias e recomendações com relação às doses de reforço pelos programas de Imunização(6).

3.4. Quanto à segurança e à reatogenicidade vacinal no estudo de fase III (uma dose) da vacina Janssen, apesar de frequentes, a maioria dos eventos adversos foram leves a moderados e com resolução após 1–2 dias da vacinação, sendo mais frequentes entre 18-59 anos do que naqueles com idade ≥ 60 anos. Em relação aos eventos adversos (EA) encontrados após os *booster*, os autores observaram reatogenicidade semelhante e perfil de segurança para reforço homólogo em 2 ou 6 meses *versus* regime primário de dose única(7):

- Eventos Adversos locais semelhantes, independentemente do tempo de reforço.
- Eventos Adversos sistêmicos menos frequentes com reforço em 6 meses do que em 2 meses.
- Sem novos sinais de alarme para eventos adversos, eventos adversos graves (EAG) ou eventos adversos de interesse especial (EAIE) com reforço.
- A farmacovigilância global sugere que eventos raros de TTS (síndrome de trombose com trombocitopenia) com vacina de vetor viral foram menos frequentes com a segunda dose do que com a primeira dose da vacina.
- Estudos de pós-comercialização em andamento e planejados serão revisados para incorporar acompanhamento das doses de reforço, além de doses do esquema primário.

4. RECOMENDAÇÕES E CONCLUSÕES

4.1. Considerando a necessidade de adequação do esquema vacinal nos indivíduos que receberam a vacina Janssen no esquema primário, devido à redução da efetividade das vacinas COVID-19 em decorrência da resposta imunológica e surgimento de novas variantes e, conseqüentemente, maior risco de complicações da doença.

4.2. Considerando a experiência prévia com a recomendação do segundo reforço de vacinas COVID-19 em imunocomprometidos e em indivíduos com 50 anos ou mais no Brasil.

4.3. Considerando o cenário epidemiológico da pandemia da covid-19, com elevada transmissão da doença, com aumento de casos graves, hospitalizações e óbitos, observados principalmente em locais em que as coberturas vacinais não atingiram níveis ideais e;

4.4. Apesar de existirem, até o momento, poucos dados em relação à magnitude e duração do benefício de um segundo reforço da vacina Janssen, diferentes estratégias de vacinação devem ser utilizadas com base na situação epidemiológica e na disponibilidade de vacinas. O surgimento de novas variantes de preocupação e tendência de aumento do número de casos de covid-19, também devem ser considerados.

4.5. Diante do exposto, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), subsidiado por discussões na Câmara Técnica Assessora em Imunizações/Covid-19 e atuais evidências científicas, recomenda:

- A aplicação de um **segundo reforço (R2)** para todas as pessoas de 18 a 39 anos de idade que receberam a vacina Janssen no esquema primário (**dose única**), independente do imunizante utilizado no primeiro reforço (**REF**).
- A aplicação de um **terceiro reforço (R3)** para todas as pessoas de 40 anos ou mais que receberam a vacina Janssen no esquema primário (**dose única**), independente do imunizante utilizado nos reforços anteriores.
- O intervalo mínimo para a aplicação do segundo reforço será de **4 meses** a partir do primeiro reforço e também de **4 meses** no reforço subsequente (**R3**).
- As vacinas a serem utilizadas para as doses de reforços deverão ser das plataformas de mRNA (Comirnaty/Pfizer) ou vetor viral (Janssen ou AstraZeneca); as plataformas de vacinas inativadas não estão recomendadas para a finalidade descrita neste documento até que tenhamos disponíveis novas evidências científicas sobre a sua efetividade como doses de reforço nesta população.
- Mulheres atualmente gestantes ou puérperas que receberam o imunizante Janssen no esquema primário seguida por uma dose de reforço de qualquer imunizante, estão aptas a receberem o segundo e terceiro reforços com a vacina Pfizer (mRNA). Para esta condição, em locais onde o imunizante Pfizer não estiver disponível, poderá ser utilizada a vacina Coronavac como dose de reforço.
- As presentes recomendações também são válidas para pacientes imunocomprometidos.
- A nomenclatura a ser utilizada para fins de registro no sistema de informação deverá ser **SEGUNDO REFORÇO (R2)** e **TERCEIRO REFORÇO (R3)**.
- O PNI enfatiza a importância da adoção de outras medidas de prevenção e tratamento (antivirais, se disponíveis) da covid-19 na população mais vulnerável (idosos e imunocomprometidos) que, sabidamente, são piores respondedores às vacinas.
- Além disso, medidas não farmacológicas (distanciamento e uso de máscaras) devem ser encorajadas no atual momento epidemiológico.

TABELA 2. Esquema de vacinação JANSSEN para indivíduos de 18 anos ou mais, NÃO gestantes ou puérperas

Indivíduos de 18 anos a 39 anos de idade, NÃO gestantes ou puérperas								
VACINA	ESQUEMA PRIMÁRIO	INTERVALO D1 para D2	Reforço (REF)		Segundo Reforço (R2)		Terceiro Reforço (R3)	
			Intervalos	Vacina	Intervalo	Vacina		
Janssen	Dose (D)	NÃO se aplica	2 meses após D	AstraZeneca, Janssen ou Pfizer	4 meses após REF	AstraZeneca, Janssen ou Pfizer	NÃO se aplica	
Indivíduos de 40 anos e mais, NÃO gestantes ou puérperas								
VACINA	ESQUEMA PRIMÁRIO	INTERVALO D1 para D2	Reforço (REF)		Segundo Reforço (R2)		Terceiro Reforço (R3)	
			Intervalos	Vacina	Intervalo	Vacina	Intervalo	Vacina
Janssen	Dose (D)	NÃO se aplica	2 meses após D	AstraZeneca, Janssen ou Pfizer	4 meses após REF	AstraZeneca, Janssen ou Pfizer	4 meses após R2	AstraZeneca, Janssen ou Pfizer

4.6. Em resumo, todos os indivíduos que receberam como esquema primário a vacina Janssen (Dose Única), entre 18 e 39 anos de idade estão orientados a receber um **segundo reforço e, todos os indivíduos de 40 anos e mais, estão orientados a receber um terceiro reforço, igualando o quantitativo total de vacinas referentes aos demais esquemas vacinais com vacinas COVID-19.**

4.7. O PNO é dinâmico, evolutivo e adaptável à evolução do conhecimento científico, à situação epidemiológica, e à disponibilidade das vacinas contra a Covid-19 no Brasil. Modificações futuras nos esquemas vacinais propostos até o momento podem ser necessárias de acordo com o panorama da Covid-19.

5. REFERÊNCIAS

5.1. Effectiveness of Primary and Booster COVID-19 mRNA Vaccination against Omicron Variant SARS-CoV-2 Infection in People with a Prior SARS-CoV-2 Infection. Margaret L. Lind, Alexander James Robertson, Julio Silva, Frederick Warner, Andreas C. Coppi, Nathan Price, Chelsea Duckwall, Peri Sosensky, Erendira C. Di Giuseppe, Ryan Borg, Mariam O Fofana, Otavio T. Ranzani, Natalie E. Dean, Jason R. Andrews, Julio Croda, Akiko Iwasaki, Derek A.T. Cummings, Albert I. Ko, Matt DT Hitchings, Wade L. Schulz. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.04.19.22274056>. Acesso em 15 de junho de 2022.

5.2. 2.Antibody response to a fourth dose of a SARS-CoV-2 vaccine in solid organ transplant recipients: a case series. Jennifer L. Alejo et al. Transplantation 2021 Dec; 105(12): e280-e281. Acesso em 15 de junho 2022.

5.3. Boletim InfoGripe -- Semana Epidemiológica (SE) 20 2022. <https://portal.fiocruz.br/noticia/infogripe-permanece-tendencia-de-aumento-de-covid-19>.

5.4. Ranzani O T, Leite R S, Castilho L D, Gonçalves C C M, Resende G, Melo R L, Croda J. Vaccine effectiveness of Ad26.COV2.S against symptomatic COVID-19 and clinical outcomes in Brazil: a test-negative study design. medRxiv 2021.10.15.21265006; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.15.21265006> . Acesso em 15 de junho de 2022.

5.5. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2021;27:1205–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>. Acesso em 15 de junho de 2022).

5.6. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, et al. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer- BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(38):1337-1343. doi:10.15585/mmwr.mm7038e1. Acesso em 15 de junho de 2022.

5.7. U.S. CDC Advisory Committee Unanimously Recommends Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine as a Booster for All Eligible Individuals Who Receive Authorized COVID-19 Vaccines. Janssen. News release. October 21, 2021. <https://www.janssen.com/us-cdc-advisory-committee-unanimously-recommends-johnson-johnson-covid-19-vaccine-booster-all> Acesso em 15 de junho de 2022.

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

CÁSSIA DE FÁTIMA RANGEL FERNANDES
Diretora do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis

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