

## **Vacina AZD1222 contra COVID-19 desenvolvida pela Universidade de Oxford e pela AstraZeneca: Documento de referência**

### ESBOÇO

Preparado pelo Grupo de Trabalho do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) sobre as vacinas contra a COVID-19

*10 de fevereiro de 2021*

© **Organização Pan-Americana da Saúde 2021.**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0010

Esta é uma versão preliminar. O conteúdo deste documento não é final e o texto está sujeito a revisões antes da publicação. O documento não pode ser revisado, resumido, citado, reproduzido, transmitido, distribuído, traduzido ou adaptado, em partes ou integralmente, de qualquer maneira ou por qualquer meio, sem a permissão da Organização Mundial da Saúde.

**WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/AZD1222/background/2021.1**

## Sumário

Retrospectiva . . . . .	3
Características da vacina AZD1222 contra a COVID-19. . . . .	3
Composição . . . . .	3
Estabilidade . . . . .	3
Validade . . . . .	4
Descrição de produto do medicamento . . . . .	4
Recipiente. . . . .	4
Farmacocinética . . . . .	4
Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento. . . . .	4
Lactação . . . . .	5
Estudos pré-clínicos . . . . .	5
Estudos clínicos. . . . .	6
Estudos de imunogenicidade em seres humanos . . . . .	6
Eficácia . . . . .	8
Eficácia contra a COVID-19 . . . . .	9
Eficácia contra hospitalização por COVID-19 (escala de progressão clínica da OMS $\geq 4$ ). . . . .	9
Eficácia contra a COVID-19 grave (escala de progressão clínica da OMS $\geq 6$ ). . . . .	9
Resumo. . . . .	10
Segurança . . . . .	10
Reações adversas. . . . .	11
Eventos adversos de interesse especial (EAIE). . . . .	12
Eventos adversos graves (EAG). . . . .	12
Considerações especiais . . . . .	12
Referências . . . . .	16
Anexos. . . . .	17
Anexo 1 Tabela GRADE: Eficácia da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos . . . . .	18
Anexo 2 Tabela GRADE: Segurança da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos . . . . .	19
Anexo 3 Tabela GRADE: Eficácia da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos mais idosos. . . . .	20
Anexo 4 Tabela GRADE: Segurança da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos mais idosos. . . . .	21
Anexo 5 Tabela GRADE: Eficácia da vacina AZD1222 COVID-19 em pessoas com doenças subjacentes . . . . .	22
Anexo 6 Tabela GRADE: Segurança da vacina AZD1222 COVID-19 em pessoas com doenças subjacentes . . . . .	23
Anexo 7 Estrutura de evidência para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em adultos . . . . .	24
Anexo 8: Estrutura da evidência para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em adultos mais idosos . . . . .	30
Anexo 9: Estrutura da evidência para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em pessoas com comorbidades. . . . .	36
Lista de referência de anexos . . . . .	43

## Retrospectiva

Vetores de adenovírus deficientes na replicação contendo um transgene específico do patógeno têm sido usados como novas vacinas devido à sua capacidade de induzir respostas humorais e celulares fortes. No entanto, a imunidade preexistente pode reduzir a imunogenicidade dos vetores derivados de vírus humanos, de modo que pode ser preferível o uso de adenovírus de símios. A vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca, também conhecida como AZD1222 ou ChAdOx1-S (recombinante), foi desenvolvida pela Universidade de Oxford, Reino Unido, e pela AstraZeneca, sendo uma vacina de vetor de adenovírus de chimpanzé deficiente para replicação que expressa a sequência completa do gene da glicoproteína da espícula do SARS-CoV-2.

## Características da vacina AZD1222 contra a COVID-19

A vacina AZD1222 é uma vacina monovalente composta de um único vetor recombinante de adenovírus de chimpanzé deficiente para replicação [ChAdOx1-S (recombinante)] que codifica a glicoproteína S de SARS-CoV-2.

O imunógeno S do SARS-CoV-2 da vacina é expresso na conformação trimérica de pré-fusão; a sequência codificadora não foi modificada para estabilizar a proteína S expressa na conformação pré-fusão. Os adenovírus são partículas icosaédricas (vírions) não encapsuladas e contêm uma única cópia do genoma de DNA de fita dupla. O cassete de expressão para a proteína da espícula do SARS-CoV-2 fundida à sequência líder do ativador do plasmidogênio tecidual (tPA) usa um promotor de citomegalovírus humano modificado (CMV) e uma sequência de poliadenilação do hormônio de crescimento bovino.

*As informações a seguir são provenientes dos dados do produto fornecidos pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos: [1]*

### Composição

Uma dose (0,5 ml) contém  $5 \times 10^{10}$  partículas virais de ChAdOx1-S (recombinante).

A vacina é produzida em células 293 de rim embrionário humano geneticamente modificadas (HEK).

Além do ChAdOx1-S (recombinante), esse produto também contém os excipientes L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, polissorbato 80, etanol, sacarose, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Nenhum dos excipientes é de origem animal ou humana. Os excipientes são de uso bem estabelecido em produtos farmacêuticos.

### Estabilidade

A vida útil proposta é de 6 meses para a substância medicamentosa.

### **Validade**

Foi demonstrada estabilidade química e física em uso desde o momento da abertura do frasco (primeira punção da agulha) até a administração por não mais do que 48 horas em um refrigerador (2-8 graus Celsius). Nesse período, o produto pode ser mantido e utilizado em temperaturas de até 30 graus Celsius por um único período de até 6 horas. Após esse período, o produto deve ser descartado. Não o coloque de volta no refrigerador.

### **Descrição de produto do medicamento**

O produto é uma solução incolor a ligeiramente opalescente fornecida em frasco para injetáveis multidose. Haverá apresentações diferentes disponíveis em diversas regiões. O medicamento é um frasco multidose com tampa (elastomérica com lacre de alumínio).

### **Recipiente**

Os frascos do medicamento estão embalados em caixas de 10 frascos. Haverá apresentações diferentes disponíveis em diversas regiões. Por exemplo:

Apresentações na UE:

- frascos de 4 ml (8 doses)
- frascos de 5 ml (10 doses)

Apresentações via COVAX:

- frascos de 5 ml (10 doses)

Espera-se que a Covishield do Instituto Sorológico da Índia (SII) esteja disponível em uma série de apresentações:

- 1 dose – 0,5 ml por frasco
- 2 doses – 1,0 ml por frasco
- 5 doses – 2,5 ml por frasco
- 10 doses – 5,0 ml por frasco
- 20 doses – 10 ml por frasco

### **Farmacocinética**

Foram realizados dois estudos de biodistribuição que sugerem que, após a injeção, o vírus não se replica, ou persiste, e não se biodistribui além do local da injeção de uma forma que seria clinicamente significativa.

### **Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento**

Foram concluídos o estudo de intervalo de dose (estudo 490838) e o estudo principal de desenvolvimento embriofetal BPL (estudo 490843). Nos resultados de primeira linha do estudo principal (estudo 490843), não foram observados efeitos relacionados ao teste nas mães em vida, inclusive no local da injeção, na reprodução feminina, na sobrevivência fetal ou dos filhotes, e no desenvolvimento físico dos filhotes, e nenhuma anormalidade patológica macroscópica foi encontrada nos filhotes antes ou após o desmame ou nas mães em qualquer fase. Não houve achados fetais externos, viscerais ou esqueléticos relacionados ao teste. O relatório auditado está previsto para meados de fevereiro de 2021.

## Lactação

Tendo em conta o possível uso dessa vacina em mulheres que estão amamentando, não há estudos até o momento para documentar sua segurança. Estão sendo planejados estudos para resolver essas questões.

## Estudos pré-clínicos

*Observação: As informações a seguir são provenientes de publicações científicas. Essas publicações usaram o termo “ChAdOx1-S (recombinante)” que é equivalente a AZD1222.*

A eficácia do ChAdOx1-S (recombinante) foi avaliada em macacos Rhesus. Seis animais por grupo foram vacinados usando um regime de dose única (28 dias antes da exposição) ou um regime de duas doses (56 e 28 dias antes da exposição) por via intramuscular com  $2,5 \times 10^{10}$  partículas de vírus ChAdOx1-S (recombinante) em cada. Como controle, seis animais foram vacinados pela mesma via com a mesma dose de proteína fluorescente verde do ChAdOx1-S (recombinante) (GFP) (um animal foi vacinado 56 e 28 dias antes da exposição e cinco animais foram vacinados 28 dias antes da exposição). Nenhum evento adverso foi observado após a vacinação. Os anticorpos específicos da espícula já estavam presentes 14 dias após a vacinação e aumentaram significativamente após a segunda imunização (teste de Wilcoxon de classificação sinalizada de duas caudas). Os títulos finais de IgG de 400-6.400 (dose única) e 400-19.200 (duas doses) foram medidos no dia da exposição. Os anticorpos neutralizantes específicos do vírus também aumentaram significativamente após a imunização secundária (teste de Wilcoxon de classificação sinalizada de duas caudas) sendo detectáveis em todos os animais vacinados antes da exposição [5-40 (dose única) e 10-160 (duas doses)], ao passo que nenhum anticorpo neutralizante específico para vírus foi detectado nos animais do grupo controle. No dia da exposição, havia anticorpos IgM presentes no soro após a vacinação em seis dos seis animais do grupo de duas doses e em dois dos seis animais do grupo de dose única, e foi detectada resposta de células T específicas para a espícula do SARS-CoV-2 no dia da exposição pelo estudo IFN $\gamma$  ELISpot após a estimulação de células mononucleares de sangue periférico com uma biblioteca de peptídeos que abrangia toda a sequência da proteína da espícula. Nenhuma diferença estatisticamente significativa na magnitude da resposta foi encontrada entre o grupo de duas doses e o de dose única (teste *U* de Mann–Whitney,  $P = 0,3723$ ). Conforme relatado anteriormente<sup>6</sup>, a vacinação com ChAdOx1-S (recombinante) resultou na indução de anticorpos neutralizantes contra o próprio vetor da vacina em 28 dias após a vacinação. No entanto, uma vacinação de reforço com ChAdOx1-S (recombinante) resultou em um aumento significativo nos anticorpos neutralizantes em NHPs, e um aumento no título de neutralização do vírus SARS-CoV-2 não foi significativamente correlacionado com o título de neutralização do vírus ChAdOx1-S (recombinante) (correlação bicaudal de Pearson,  $r^2 = 0,6493$   $P = 0,0529$ ).

Foi conduzida uma exposição ao SARS-CoV-2 pós-vacinação em macacos Rhesus para avaliar a proteção e o potencial de intensificação da doença respiratória associada à vacina (VAERD). [2] A pontuação clínica da doença em macacos foi reduzida e a vacina evitou danos aos pulmões. Um regime de duas doses induziu respostas imunes humorais. As cargas virais foram reduzidas nos pulmões, mas não houve redução na excreção viral nasal com os regimes de dose única ou de duas doses. Isso sugere que o ChAdOx1-S (recombinante) pode não prevenir a infecção nem a transmissão do SARS-CoV-2, mas pode reduzir a doença. As respostas imunes não foram direcionadas para um tipo Th2 e não houve sugestão de exacerbação da doença após a vacinação. Embora a dose única tenha induzido resposta de

células T e de anticorpos específicos para antígenos, a imunização de reforço aumentou a resposta de anticorpos, principalmente em porcos, com um aumento significativo nos títulos de anticorpos neutralizadores de SARS-CoV-2. [3]

## Estudos clínicos

Os principais dados de segurança, eficácia e imunogenicidade que orientam o registro da vacina são provenientes de quatro estudos em andamento:

- COV001, estudo de Fase 1/2 realizado no Reino Unido
- COV002, estudo de Fase 2/3 realizado no Reino Unido
- COV003, estudo de Fase 3 realizado no Brasil, e
- COV005, estudo de Fase 1/2 realizado na África do Sul.

Estudos menores com uso da vacina estão planejados ou em andamento em outros países, incluindo África do Sul, Quênia, Rússia, Japão e Índia. Além disso, um grande estudo de fase 3 envolvendo cerca de 30.000 participantes está em andamento nos EUA, Peru, Chile, Colômbia e Argentina, e os resultados provisórios desse estudo são esperados em breve.

A análise primária da eficácia da vacina da AstraZeneca (AZD1222) contra a COVID-19 causada pelo primeiro SARS-CoV-2 confirmada virologicamente na dose padrão (SD) SDSORNEGATIVO pelo conjunto para análise de eficácia (qualquer intervalo de dosagem) está incluída como fonte primária de dados de eficácia relatada neste documento de referência. Os resultados foram gerados usando a data de corte de dados de análise de eficácia primária #2(DCO2) em 07 de dezembro de 2020. Esses dados foram disponibilizados ao SAGE para análise. A AstraZeneca deu permissão para que esses dados fossem divulgados publicamente neste documento de referência.

### ***Estudos de imunogenicidade em seres humanos***

#### **Estudo COV001[4-6]**

Foram inscritos 1.077 participantes, dos quais 543 foram randomizados para receber ChAdOx1-S (recombinante) e o restante recebeu vacina meningocócica conjugada do grupo A, C, W e Y (MenACYW) como controle. Posteriormente, alguns receptores de ChAdOx1-S (recombinante) receberam reforço em diferentes doses e intervalos de dosagem. A resposta de anticorpos de ligação (ELISA) foi detectada de forma consistente após dose única e substancialmente reforçadas após uma segunda dose, correlacionando-se com os títulos de anticorpos neutralizantes. Esses últimos foram medidos usando vários métodos e foram detectados em 32/35 indivíduos após dose única e em todos após duas doses, atingindo títulos semelhantes aos de soros convalescentes. Foram detectadas respostas tanto de células T CD4+ quanto CD8+ por ELISpot.

As respostas de anticorpos foram predominantemente das subclasses IgG1 e IgG3, com níveis baixos de IgG2, e IgG4 pouco detectável, o que é condizente com uma resposta predominantemente Th1. Da mesma forma, a secreção de citocinas das células T CD4+ específicas para antígenos mostrou um predomínio Th1 com geração aumentada de IFN-gama e TNF-alfa no dia 7 e 14 em vez de um predomínio Th2 (IL-4 e IL-13).

Uma dose padrão [SD;  $5 \times 10^{10}$  partículas virais (vp, sigla em inglês para *viral particles*)] de reforço administrada 56 dias após a dose inicial induziu um aumento nas concentrações de

anticorpos polifuncionais. [7] Estes foram mais elevados do que os reforços com dose baixa (LD;  $2,2 \times 10^{10}$  vp ou  $2,5 \times 10^{10}$  vp) mas não significativamente mais elevados do que as doses de reforço aos 28 dias. Esses reforços não aumentaram de forma mensurável a magnitude das respostas das células T. Embora as respostas dos anticorpos neutralizantes do vetor anti-adenoviral fossem detectáveis, sua presença não foi associada a respostas reduzidas de anticorpos ou células T anti-SARS-CoV-2 às doses de reforço da vacina.

Doses de reforço [6]: Usando uma abordagem de sorologia de sistemas, também demonstramos que os títulos de anticorpos neutralizantes anti-espícula, bem como as respostas de anticorpos funcionais mediadas por Fc, incluindo fagocitose de neutrófilos/monócitos dependentes de anticorpos, ativação de complemento e ativação de células “natural killer”, foram substancialmente aumentadas por uma dose de reforço da vacina. Uma dose plena de reforço (SD) de vacina induziu respostas de anticorpos mais fortes do que um reforço de meia dose (LD) poupador de dose, embora a magnitude das respostas das células T não tenha aumentado com nenhuma das doses de reforço. Uma dose de reforço de ChAdOx1-S (recombinante) é segura e melhor tolerada do que as doses iniciais.

#### **Estudo COV002: [7]**

Na primeira parte desse estudo de fase 2/3, foram incluídos 560 indivíduos, divididos em três faixas etárias diferentes (18-55, 55-69 e > 70 anos), recebendo uma (apenas os dois grupos mais idosos) ou duas doses da vacina ChAdOx1-S (recombinante) ou MenACWY (controle), com 28 dias de intervalo. Foram utilizados dois regimes de dosagem, um com dose baixa (LD) e outro com dose padrão (SD).

As respostas anti-espícula de SARS-CoV-2 IgG medianas 28 dias após a dose de reforço foram semelhantes nas três coortes de idade e, da mesma forma, os títulos de anticorpos neutralizantes. As respostas das células T atingiram o pico no dia 14 após uma única SD e não aumentaram significativamente após a vacinação de reforço.

A resposta de anticorpos tendeu a ser ligeiramente mais baixa com o regime LD em comparação com o regime SD no dia 56.

A taxa de conversão sorológica (aumento > 4 vezes em relação ao início do estudo) para anticorpos de ligação a S foi > 98% em 28 dias após a primeira dose e > 99% em 28 dias após a segunda dose para participantes soronegativos no início do estudo. A taxa de conversão sorológica com um estudo de neutralização in vivo foi alta (> 80%) em 28 dias após a primeira dose e > 99% em 28 dias após a segunda dose para participantes soronegativos no início do estudo.

A ChAdOx1-S (recombinante) parece ser melhor tolerada em adultos mais idosos do que em adultos mais jovens e tem imunogenicidade semelhante em todas as faixas etárias após uma dose de reforço. [7]

No estudo COV002, alguns participantes designados para receber as doses SD iniciais e de reforço, na verdade, receberam uma dose inicial mais baixa do que a pretendida (aproximadamente equivalente ao LD dado durante a fase 2 do estudo). O intervalo entre a dose inicial e a de reforço para todos esses indivíduos LDSD também foi maior do que o inicialmente previsto: cerca de 12 semanas. Entre os indivíduos que receberam a dose SD inicial e de reforço (“SDSD”), houve uma gama de intervalos de dosagem, principalmente entre 4 e 12 semanas. Nesse grupo, a imunogenicidade observada (por imunoensaio) [8] após a dose de reforço au-

mentou com o intervalo de dose mais longo. A imunogenicidade foi semelhante entre aqueles que receberam a dose inicial mais baixa com um intervalo de dose mais longo e entre aqueles que receberam a dose inicial padrão com um intervalo de dose mais longo.

### **Eficácia**

**Observação:** *A análise de eficácia relatada neste documento reflete os dados do DCO2 (7 de dezembro de 2020) de todos os quatro estudos, incluindo pacientes que receberam duas doses padrão (SDSD) com qualquer intervalo entre as doses [variando de 3 a 23 semanas (21 a 159 dias)]*

A análise primária da eficácia da vacina da AstraZeneca contra a COVID-19 inclui dados de todos os quatro estudos: COV001, COV002, COV003 e COV005:

**COV001 (Reino Unido; Fase I/II):** Este é o primeiro estudo em seres humanos adultos de 18-55 anos de idade, projetado para avaliar vários regimes de dosagem, envolvendo uma dose única ou um regime de 2 doses de AZD1222 ou MenACWY, diferentes níveis de dosagem (SD e LD) e vários esquemas de dosagem.

**COV002 (Reino Unido; Fase II/III):** Este estudo envolveu participantes de 19 locais de estudo e indivíduos visados que trabalham em profissões com alta possibilidade de exposição ao SARS-CoV-2, como ambientes de saúde e de assistência social. Este estudo começou incluindo participantes com idades entre 18 e 55 anos. Apenas uma dose de vacina foi planejada inicialmente, mas foi aumentada para duas com base nos achados de imunogenicidade dos estudos de Fase 1/2 (COV001). Também foram incluídos posteriormente participantes com mais de 55 anos de idade, com um intervalo mais curto entre a primeira e a segunda dose. Os participantes receberam uma dose única ou um regime de 2 doses da vacina AZD1222 ou MenACWY. A maioria dos participantes teve um intervalo entre as doses de 4 a 12 semanas e cerca de 20% tiveram um intervalo superior a esse.

**COV003 (Brasil; Fase III):** Este estudo envolveu participantes com alto risco de exposição ao vírus, incluindo profissionais de saúde, em 6 locais espalhados por todo o país. O recrutamento de participantes no Brasil começou pouco depois do estudo COV002 (Reino Unido) e eles receberam duas doses da vacina com até 12 semanas de intervalo (meta de 4 semanas). Os participantes recebem 2 doses de AZD1222 ou MenACWY (primeira dose)/placebo soro fisiológico (segunda dose). Para menos de 2% dos participantes, o intervalo entre as doses foi de mais de 12 semanas.

**COV005 (África do Sul; Fase I/II):** Este estudo envolveu adultos com e sem HIV em 7 locais do país. O estudo da África do Sul começou aproximadamente na mesma época que o estudo do Brasil; os participantes receberam 2 doses da vacina AZD1222 ou placebo de soro fisiológico em um intervalo de dose de menos de 4 semanas a 12 semanas. Não foram administradas doses com mais de 12 semanas de intervalo no estudo da África do Sul.

Gestantes e lactantes foram excluídas de todos os estudos.

Os dados demográficos da linha de base foram bem equilibrados entre os grupos de tratamento com vacina e controle. Na análise conjunta, entre os participantes que receberam a vacina DCO2 (7 de dezembro de 2020) dos quatro estudos, incluindo os pacientes que receberam duas doses padrão (SDSD) com qualquer intervalo entre as doses, 90,2% dos partici-



pantes tinham de 18 a 64 anos (9,8% com 65 anos ou mais); 54,4% dos participantes eram mulheres; 71,8% eram brancos; 11,8% eram negros; e 3,4% eram asiáticos. 2.592 (36,0%) participantes tinham pelo menos uma comorbidade preexistente (definida como IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, distúrbio cardiovascular, doença respiratória ou diabetes).

A análise primária dos resultados do estudo foi conduzida após os participantes terem sido acompanhados por uma média de 133 dias após a primeira dose e 80 dias após a segunda dose da vacina.

### **Eficácia contra a COVID-19**

O desfecho primário foi especificado como eficácia contra a COVID-19 sintomática maior ou igual a 15 dias após a segunda dose entre os participantes que eram soronegativos no início do estudo. 14.380 participantes eram elegíveis para inclusão na análise de eficácia (43% Reino Unido, 47% Brasil, 10% África do Sul) entre os quais houve 271 casos de COVID-19 com início  $\geq$  15 dias após a segunda dose, com 74 casos no grupo vacinado e 197 no grupo controle, com a estimativa da eficácia da vacina (EV) sendo de 63,09% [intervalo de confiança de 95% (IC) 51,81 a 71,73].

Apenas cerca de 9,8% dos participantes tinham 65 anos ou mais e, entre esses, houve apenas 12 casos de COVID-19 – 4 nos grupos de vacina e 8 no grupo controle (EV = 51,91%; IC 95% -59,98% a 85,54 %), com base em  $> =$  15 dias após a segunda dose da vacina (corte de dados de 7 de dezembro de 2020).

Foram realizadas análises exploratórias da eficácia da vacina  $\geq$  15 dias após a segunda dose, de acordo com o intervalo entre a primeira dose e a segunda. Para cerca de 59% dos participantes, o intervalo foi de 4-8 semanas, para 22% foi de 9-12 semanas e, para 16%, mais de 12 semanas. As estimativas de EV aumentaram significativamente nesses 3 grupos, sendo de 56%, 70% e 78% respectivamente.

Nos primeiros 21 dias após a primeira dose, não houve diferença na incidência de COVID-19 entre os grupos de vacina e controle. De 22 dias após a primeira dose até o momento da segunda dose ou até 12 semanas após a segunda dose, houve 18 casos de COVID-19 no grupo da vacina e 63 casos no grupo controle [EV = 71,42%; IC 95% (51,11; 84,08)]. O intervalo entre a primeira e a segunda dose variou, mas até 12 semanas não houve evidência de diminuição da eficácia.

### **Eficácia contra hospitalização por COVID-19 (escala de progressão clínica da OMS $\geq$ 4)**

Na população total do estudo, houve 24 casos de COVID-19 hospitalizados, 2 no grupo da vacina e 22 no grupo controle. Os números correspondentes em qualquer momento após o período de  $\geq$  22 dias após a primeira dose foram 0 no grupo vacinado e 14 no grupo controle. No período de 15 ou mais dias após a segunda dose houve, respectivamente, 0 e 8 casos hospitalizados.

### **Eficácia contra a COVID-19 grave (escala de progressão clínica da OMS $\geq$ 6)**

Na população total, houve apenas 3 casos de COVID-19 grave, todos no grupo controle.

## Resumo

A evidência de eficácia surgiu cerca de 22 dias após a primeira dose da vacina. A vacina foi eficaz contra a COVID-19 confirmada em laboratório a partir de 22 dias após a primeira dose e persistiu até pelo menos 12 semanas até que uma segunda dose foi dada (EV = 71,42%). O desfecho primário do estudo foi a eficácia medida  $\geq 15$  dias após a segunda dose da vacina até o final da data de corte de dados, que foi, em média, cerca de 2 meses (média de 58 dias; mediana de 66 dias) após a segunda dose, e durante esse período a vacina continuou a ser eficaz (EV = 63,09%). As análises exploratórias indicaram que a eficácia após a segunda dose aumentou em intervalos progressivos entre a primeira dose e a segunda.

Uma proporção relativamente pequena de participantes tinha 65 anos ou mais e o número de casos de COVID-19 nessa faixa etária foi muito pequeno para avaliar a proteção com base apenas nos dados de eficácia. Não houve nenhum caso de hospitalização por COVID-19, doença COVID-19 grave ou morte por COVID-19 em participantes com  $\geq 65$  anos de idade que receberam AZD1222.

Um resumo das principais conclusões é apresentado na Tabela 1:

*Tabela 1 Eficácia da vacina para a incidência de COVID-19 confirmada virologicamente pelo primeiro SARS-CoV-2 ocorrendo  $\geq 15$  dias após a segunda dose no SDSD para o conjunto de análise de eficácia (qualquer intervalo de dosagem) geral e por subgrupo (COV001 + COV002 + COV003 + COV005)*

Subgrupo do conjunto de análise	Participantes com eventos		EV (%)	IC de 95% (%)	valor de P
	AZD1222 n / N (%)	Controle n / N (%)			
<b>SDSD para conjunto de análise de eficácia, qualquer intervalo de dose</b>					
<b>Geral<sup>a</sup></b>	74 / 7201 (1,03)	197 / 7179 (2,74)	63,09	(51,81; 71,73)	<0,001
<b>Subgrupo de faixa etária<sup>b</sup></b>					
$\geq 65$ anos	4 / 703 (0,57)	8 / 680 (1,18)	51,91	(-59,98; 85,54)	0,233
18-64 anos	70/6498 (1,08)	189/6499 (2,9)	63,47	(51,95; 72,23)	<0,001
<b>Presença de comorbidade na linha de base<sup>b,c</sup></b>					
Sim	28 / 2516 (1,11)	75 / 2540 (2,95)	61,87	(41,15; 75,29)	<0,001
Não	46 / 4309 (1,07)	115 / 4227 (2,72)	61,62	(45,98; 72,73)	<0,001
<b>Gênero<sup>b</sup></b>					
Masculino	24 / 3285 (0,73)	82 / 3237 (2,53)	71,34	(54,85; 81,81)	<0,001
Feminino	50 / 3916 (1,28)	115 / 3942 (2,92)	56,97	(40,04; 69,12)	<0,001
<b>País<sup>b</sup></b>					
Reino Unido	23 / 3048 (0,75)	82 / 3136 (2,61)	71,70	(55,07; 82,17)	<0,001
Brasil	49 / 3414 (1,44)	112 / 3339 (3,35)	57,61	(40,73; 69,68)	<0,001
África do Sul	2 / 739 (0,27)	3 / 704 (0,43)	37,13	(-276,69; 89,51)	0,611
<b>Intervalo de tempo entre a Dose 1 e a Dose 2<sup>b</sup></b>					
$\geq 4$ a 8 semanas	54 / 4796 (1,13)	117 / 4662 (2,51)	56,42	(39,86; 68,43)	<0,001
9 a 12 semanas	11 / 1053 (1,04)	39 / 1101 (3,54)	70,48	(42,41; 84,87)	<0,001
> 12 semanas	8 / 1146 (0,70)	38 / 1213 (3,13)	77,62	(51,98; 89,57)	<0,001

## Segurança

Observação: A análise de segurança relatada neste documento reflete os dados do DCO1 (corte de dados em 4 de novembro de 2020).

A segurança geral da vacina AZD1222 é baseada em uma análise provisória de dados agrupados de quatro estudos clínicos:

Dois estudos realizados no Reino Unido (fase I/II e fase II/ III), 1 no Brasil (fase III), e 1 na África do Sul (fase I/II). No momento da análise, havia dados de segurança disponíveis de 23.745 participantes com  $\geq 18$  anos de idade, que foram randomizados e receberam a vacina ou controle. Destes, 12.021 indivíduos receberam pelo menos uma dose da vacina e 8.266 receberam duas doses.

No momento da análise, o tempo médio de acompanhamento após a primeira dose foi de 105 dias no grupo AZD1222 e 104 dias no grupo controle.

As características demográficas foram geralmente semelhantes entre os participantes que receberam a vacina da AstraZeneca contra a COVID-19 e aqueles que receberam o controle. No geral, entre os participantes que receberam a vacina contra a COVID-19 da AstraZeneca, 90,3% tinham entre 18 e 64 anos, e 9,7% tinham 65 anos ou mais. A maioria dos receptores eram brancos (75,5%), 10,1% eram negros e 3,5% eram asiáticos; 55,8% eram mulheres e 44,2% homens.

### Reações adversas

A maioria das reações adversas foi de gravidade leve a moderada e geralmente resolvida alguns dias após a vacinação. Quando comparadas com a primeira dose, as reações adversas notificadas após a segunda dose foram mais leves e menos frequentes. A reatogenicidade foi geralmente mais leve e menos frequente em adultos mais idosos ( $\geq 65$  anos) em comparação com adultos mais jovens (18-64 anos). As análises dos dados de segurança por idade, comorbidade, soropositividade basal e país não levantaram quaisquer preocupações específicas.

As reações adversas notificadas com mais frequência foram sensibilidade no local da injeção (63,7%), dor no local da injeção (54,2%), dor de cabeça (52,6%), fadiga (53,1%), mialgia (44,0%), mal-estar (44,2%), pirexia [incluindo febrícula (33,6%) e febre  $> 38^{\circ}$  C (7,9%)], calafrios (31,9%), artralgia (26,4%) e náuseas (21,9%). A incidência de indivíduos com pelo menos um evento local ou sistêmico suscitado após qualquer vacinação foi mais alta no dia 1 após a vacinação, diminuindo para 4% e 13%, respectivamente, no dia 7. Os eventos adversos sistêmicos suscitados mais comuns no dia 7 foram fadiga, dor de cabeça e mal-estar.

- Muito frequentes ( $\geq 10\%$ , podendo afetar mais de 1 em 10 pessoas): dor de cabeça, náusea, mialgia, artralgia, sensibilidade no local da injeção, dor no local da injeção, calor no local da injeção, prurido no local da injeção, fadiga, mal-estar, pirexia (incluindo febrícula — muito comum, e febre  $\geq 38^{\circ}$  — comum), calafrios.
- Frequentes ( $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ , podendo afetar até 1 em 10 pessoas): inchaço no local da injeção, eritema no local da injeção.

Os dados de segurança são limitados em idosos, especialmente entre os com  $\geq 65$  anos. A frequência e gravidade dos eventos adversos suscitados foi menor em indivíduos  $\geq 65$  anos, e a incidência de EAG e EAIE foi semelhante entre as faixas etárias  $< 65$  e  $\geq 65$  anos. Não houve diferença clinicamente relevante observada na grande população de indivíduos que tinham pelo menos uma comorbidade.

## **Eventos adversos de interesse especial (EAIE)**

### *Eventos neuroinflamatórios*

Após a vacinação, foi notificado um número muito pequeno de eventos neuroinflamatórios. Não foi estabelecida uma relação causal.

### *Casos neurológicos de interesse*

Um novo diagnóstico de esclerose múltipla foi observado no braço da vacina. O início dos sintomas ocorreu 10 dias após a primeira dose. Uma ressonância magnética do cérebro e da medula espinhal demonstrou múltiplas lesões. Todas, exceto uma, dessas lesões não aumentaram o gadolínio, sugerindo que a maioria das lesões era anterior à dose da vacina. Um caso provável de “mielite inflamatória de segmento curto” foi observado no braço da vacina, embora o diagnóstico não seja seguro. O início dos sintomas ocorreu 14 dias após a segunda dose da vacina. Com base nos dados disponíveis, não é possível concluir com certeza uma associação causal entre a vacina e os dois casos.

Um caso de “mielite transversa” foi observado no grupo controle. O início dos sintomas ocorreu 54 dias após a primeira dose de controle. Dois casos de neuralgia do trigêmeo foram observados no grupo controle.

### *Paralisia facial*

Foram observados seis casos de paralisia facial, três no grupo vacina e três no grupo controle. Os três casos do grupo da vacina foram todos “paralisia do nervo facial” unilateral, dois tinham características que sugeriam não estarem relacionados à vacinação (um caso foi considerado relacionado a uma otite média/mastoidite supurativa crônica e o outro ocorreu 80 dias após a vacinação).

“Doenças neuroinflamatórias” estão incluídas no RMP como um risco potencial importante e serão monitoradas de perto por atividades de farmacovigilância de rotina e de outra natureza.

## **Eventos adversos graves (EAG)**

Cinco EAG foram considerados relacionados pelo investigador, dentre os quais dois estavam no grupo da vacina (pirexia e mielite transversa) e três estavam no grupo controle (anemia hemolítica autoimune, elevação da proteína C reativa e mielite)

## **Considerações especiais**

### *Gravidez*

Foi relatada gravidez em 21 indivíduos; 12 no grupo da vacina e 9 no grupo controle. 5 casos terminaram em aborto espontâneo – 2 na vacina e 3 no grupo de controle.

Não foram concluídos os estudos realizados em animais sobre a possível toxicidade para a reprodução e para o desenvolvimento. Os estudos pré-clínicos preliminares não indicam efeitos prejudiciais na fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Um subestudo de gravidez e registro de gravidez estão planejados.

A administração da vacina durante a gravidez só deve ser cogitada quando os possíveis benefícios superarem quaisquer riscos em potencial para a mãe e o feto.

### *Amamentação*

Não se sabe se a vacina é excretada no leite humano.

### *População pediátrica*

Não há dados disponíveis em indivíduos com menos de 18 anos de idade.

### *Imunossupressão*

Não há dados disponíveis atualmente sobre indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles que recebem terapia imunossupressora. A eficácia da vacina pode ser menor em indivíduos imunossuprimidos. Aguardam-se dados de segurança em um subgrupo de indivíduos HIV positivos.

### *Segurança relacionada às interações da vacina*

Não existem dados disponíveis sobre a utilização da vacina com vacinas concomitantes, incluindo vacinas contra a gripe. Foram permitidas vacinações licenciadas contra gripe sazonal e pneumococos pelo menos 7 dias antes ou depois da vacina do estudo.

### *Considerações para vacinar adultos mais idosos (com $\geq 65$ anos)*

A eficácia da vacina em idosos de  $\geq 65$  anos é incerta, porque apenas 9,8% dos participantes do estudo tinham 65 anos ou mais. O tamanho da amostra era muito pequeno para estimar com precisão a eficácia da vacina nessa faixa etária, uma vez que a taxa de ataque nesse grupo foi menor (por exemplo, devido a comportamentos de proteção). Somente foram observados 8 casos no grupo controle e 4 casos no grupo da vacina  $\geq 15$  dias após a segunda dose da vacina com base na data de corte de dados de 7 de dezembro de 2020, resultando em uma eficácia da vacina de 51,91% (IC 95%: -59,98 a 85,54%). A eficácia foi observada a partir do dia 22 após a primeira dose. Embora um intervalo mais longo entre as doses aumente a eficácia e a imunogenicidade, esses dados não estão disponíveis para pessoas idosas, pois a maioria das pessoas idosas recebeu as doses em um intervalo mais curto de 4-6 semanas. Nenhum caso de COVID-19 que exigiu hospitalização foi registrado entre aqueles que receberam 2 doses da vacina, em comparação com 2 casos no grupo de controle dessa faixa etária. Os dados de segurança de 1.169 receptores de vacinas dessa faixa etária indicam que a vacina é bem tolerada sem sinais de segurança preocupantes, embora a detecção de resultados raros exija monitoramento de segurança contínuo durante os estudos de fase 3 em andamento e no uso programático da vacina. Os dados de imunogenicidade dos estudos de fase 1/2 indicam altas taxas de conversão sorológica por anticorpos de ligação a S após a primeira SD (97,8%) e após a segunda SD (100%) em adultos mais idosos, e as respostas das células T foram comparáveis nas faixas etárias mais idosas e mais jovens. [3-7]

A maioria das mortes por COVID-19 em todo o mundo ocorreu entre adultos mais idosos com mais de 65 anos, como resultado de uma taxa de mortalidade por infecção que aumenta ex-

ponencialmente com a idade. [9, 10] Os adultos mais idosos são, portanto, identificados como uma população prioritária no Mapa da OMS SAGE para Priorização de Usos de Vacinas contra a COVID-19 no Contexto de Oferta Limitada. [11] Essa priorização é apoiada pelo uso de modelos do impacto da vacina, incluindo cenários com eficácia da vacina substancialmente reduzida em adultos mais idosos. [12]

### *Variantes emergentes do vírus que causam preocupação*

Os vírus SARS-CoV-2 passam por uma evolução. Algumas novas variantes do vírus podem estar associadas a maior transmissibilidade, gravidade da doença, risco de reinfeção ou uma mudança na composição antigênica que resultaria em menor eficácia da vacina.

A AZD1222 foi projetada em torno do vírus protótipo SARS-CoV-2 identificado em novembro de 2019. O gene da espícula do SARS-CoV-2 acumulou mutações, incluindo no domínio de ligação ao receptor (RBD) e no domínio N-terminal (NTD), que são os principais alvos da resposta imune. As mutações RBD incluem a mutação N501Y que está associada ao aumento da afinidade pela enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2); ao passo que as mutações E484K e K417N RBD e as mutações no NTD estão associadas ao escape à ação de anticorpos neutralizantes. (13)

A linhagem N501Y.V1 (B.1.1.7), identificada pela primeira vez no Reino Unido (UK), incluiu a mutação N501Y que foi associada a um aumento de 53% na transmissibilidade em comparação com as variantes anteriores. (14) A variante B.1.1.7 evoluiu ainda mais para incluir a mutação E484K no Reino Unido.

A linhagem N501Y.V2 (B.1.351) identificada pela primeira vez na África do Sul contém três mutações RBD e NTD (L18F, D80A, D215G, R246I) e uma deleção de três aminoácidos das posições 242 a 244. A comparação da sensibilidade da B.1.351 em relação ao vírus da linhagem original para neutralizar os anticorpos de doadores convalescentes infectados com o vírus da linhagem original usando um estudo de neutralização do vírus pseudotipado (PSVA) demonstrou que 48% dos soros foram incapazes de neutralizar a B.1.351, e o restante mostrou uma redução de 3 a 86 vezes na neutralização. (15) Isso foi corroborado usando um estudo de neutralização de vírus vivo (LVNA), com redução na atividade dos anticorpos que variava de 6 vezes a nocaute para a variante B.1.351. (16) Uma nova variante do SARS-CoV-2, o B.1.1.7, surgiu como causa dominante da infecção por COVID-19 no Reino Unido a partir de novembro de 2020, com vantagem de transmissão sobre as variantes anteriores do vírus.

Um preprint do estudo em andamento para avaliar a eficácia da vacina de Oxford contra o coronavírus ChAdOx1 mostra que a vacina AZD1222 tem eficácia semelhante contra a cepa de coronavírus B.1.1.7 “Kent” que circula atualmente no Reino Unido em relação a variantes circulantes anteriormente ([https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3779160](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3779160)). A proteção contra a infecção sintomática foi semelhante apesar dos títulos de anticorpos neutralizantes serem mais baixos nos indivíduos vacinados contra a variante B.1.1.7 do que contra a cepa viral “Victoria”, por exemplo, a cepa original identificada em Wuhan.

No estudo de fase I/IIa, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo da África do Sul sobre a segurança e eficácia da vacina AZD1222 em adultos jovens saudáveis de 18 a < 65 anos, as amostras de soro da segunda dose (n = 26) foram testadas por um ensaio de neutralização do vírus pseudotipado (PSVA) e do vírus vivo (LVNA) para medir a atividade de neutralização contra a variante B.1.351 e a D614G. No momento da redação,

esta análise não havia sido revisada por pares e estava disponível apenas como preprint. A variante B.1.351 mostrou alta resistência a soros vacinados no PSVA e LVNA. Na análise de objetivo primário, 23 (3,2%) de 717 receptores de placebo e 19 (2,5%) de 750 vacinados desenvolveram COVID-19 leve a moderada; EV 21,9% (IC 95%: -49,9; 59,8). Trinta e nove (92,9%) dos 42 casos de desfecho primário ocorreram devido à variante B.1.351; contra o qual a EV foi de 10,4% (IC 95%: -76,8; 54,8).

Embora este estudo indique que a vacina AZD1222 não protege contra a COVID-19 leve a moderada causada pela variante B.1.351, extrapolando-se a partir de percepções imunológicas, ela ainda pode proteger contra a COVID-19 grave. Outros mediadores imunes induzidos pela vacina, como respostas imunes mediadas por células dominadas por Th1, incluindo células T helper citotóxicas CD8+, podem desempenhar um papel mais central na redução do risco de COVID-19 grave em vez dos anticorpos neutralizantes isoladamente.

A evidência indireta é compatível com a proteção contra a COVID-19 grave; no entanto, isso ainda precisa ser demonstrado em estudos clínicos em andamento e avaliações pós-implantação. Esses achados preliminares destacam a necessidade urgente de uma abordagem coordenada de vigilância e avaliação de variantes e seu possível impacto na eficácia da vacina. A OMS continuará monitorando a situação; à medida que novos dados forem disponibilizados, as recomendações serão atualizadas em conformidade com eles.

## Referências

1. *Product Information AstraZeneca COVID-19 vaccine*. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf).
2. van Doremalen, N., et al., *ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques*. *Nature*, 2020. 586(7830): p. 578-582.
3. Graham, S.P., et al., *Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19*. *NPJ Vaccines*, 2020. 5: p. 69.
4. Folegatti, P.M., et al., *Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine contra SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2020. 396(10249): p. 467-478.
5. Ewer, K.J., et al., *T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial*. *Nat Med*, 2020.
6. Barrett, J.R., et al., *Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses*. *Nat Med*, 2020.
7. Ramasamy, M.N., et al., *Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial*. *Lancet*, 2021. 396(10267): p. 1979-1993.
8. *MHRA Report December 2020*. Disponível em: <https://www.azcovid-19.com/content/dam/azcovid/pdf/uk/uk-clean-spc-covid-19-vaccine-astrazeneca-reg174.pdf>.
9. Levin, A.T., et al., *Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications*. *Eur J Epidemiol*, 2020. 35(12): p. 1123-1138.
10. O'Driscoll, M., et al., *Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2*. *Nature*, 2020.
11. *WHO Prioritization Roadmap for COVID-19 vaccines*. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>.
12. Bubar, K.M., et al., *Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus*. *Science*, 2021.
13. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KH, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv 2021: 2020.12.31.425021*.
14. Volz E, Mishra S, Chand M, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv 2021: 2020.12.30.20249034*.
15. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *BioRxiv 2021*
16. Cele S, Gazy I, Jackson L, et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma. *medRxiv 2021: 2021.01.26.212502241*



## Anexos

Observação:

Os anexos contêm a classificação de recomendações, desenvolvimento e avaliações – tabelas GRADE (Anexo 1 a 6) e as tabelas de estrutura de evidência para recomendação do SAGE — tabelas ETR (Anexo 7-9). As tabelas ETR são baseadas no DECIDE Work Package 5: Estratégias para comunicação de evidências para orientar as decisões sobre o sistema de saúde e intervenções de saúde pública. Evidência para uma recomendação (para uso em debate de orientação) ([www.decide-collaboration.eu/](http://www.decide-collaboration.eu/), acesso em 11 de janeiro de 2021).

### Anexo 1 Tabela GRADE: Eficácia da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos

**População:** Adultos (18–64 anos)  
**Intervenção:** Duas doses da vacina AZD1222  
**Comparação:** Placebo/ controle ativo  
**Desfecho:** COVID-19 (confirmada por PCR)

Qual é a eficácia de duas doses da vacina AZD1222 em comparação com o placebo/controle ativo na prevenção da COVID-19 confirmada por PCR em adultos (18–64 anos)?				
		Classificação	Ajuste à classificação	
<b>Avaliação de qualidade</b>	Número de estudos/classificação inicial		1/ RCT(1) 4	
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no desenho do estudo <sup>a</sup>	Não grave <sup>b</sup>	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Natureza indireta	Não grave	0
		Imprecisão	Não grave	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagônico e confundimento	Não aplicável	0
	<b>Classificação numérica final da qualidade da evidência</b>			<b>4</b>
<b>Resumo dos achados</b>	<b>Declaração de qualidade da evidência</b>		<b>A evidência sustenta um alto nível de confiança de que o efeito verdadeiro está próximo ao efeito estimado sobre o desfecho de saúde (nível 4, ou ⊕⊕⊕⊕).</b>	
	<b>Conclusão</b>		Estamos muito confiantes de que 2 doses da vacina AZD1222 são eficazes na prevenção da COVID-19 confirmada por PCR em adultos (18-64 anos).	

<sup>a</sup> Para avaliações de risco de viés usando a ferramenta revisada de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados (RoB 2), consulte [www.covid-nma.com/vaccines](http://www.covid-nma.com/vaccines).  
<sup>b</sup> Os dados sobre proteção de longo prazo provenientes do estudo clínico de fase 3 em andamento permanecem limitados, pois até agora somente foram relatados dados do estudo para um acompanhamento de aproximadamente 2 meses. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências. O SAGE continuará a analisar quaisquer dados que venham a surgir e ajustar sua avaliação de qualidade conforme necessário.

**Anexo 2 Tabela GRADE: Segurança da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos**

**População:** Adultos (18–64 anos)  
**Intervenção:** Uma ou duas doses da vacina AZD1222  
**Comparação:** Vacinação placebo/ controle ativo  
**Desfecho:** Eventos adversos graves após imunização

Qual é o risco de eventos adversos graves após a vacinação com AZD1222 em comparação com placebo / controle ativo em adultos (18–64 anos)?				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		2/ RCT (1;2)	4
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no desenho do estudo <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	-1
		Inconsistência	Não grave	0
		Natureza indireta	Não grave	0
		Imprecisão	Não grave	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagonístico e confundimento	Não aplicável	0
	<b>Classificação numérica final da qualidade da evidência</b>			<b>3</b>
Resumo dos achados	<b>Declaração de qualidade da evidência</b>		<b>A evidência sustenta um nível moderado de confiança de que o efeito verdadeiro está próximo ao efeito estimado sobre o desfecho de saúde (nível 3, ou ⊕⊕).</b>	
	<b>Conclusão</b>		Estamos moderadamente confiantes de que o risco de eventos adversos graves após uma ou duas doses da vacina AZD1222 em adultos (18–64 anos) é baixo.	

a Para avaliações de risco de viés usando a ferramenta revisada de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados (RoB 2), consulte [www.covid-nma.com/vaccines](http://www.covid-nma.com/vaccines).

b Rebaixado pelas seguintes limitações: O estudo não tem poder adequado para detectar eventos adversos raros (ou seja, menos do que cerca de 1/2000). Estes somente podem surgir quando grandes populações forem vacinadas. Tempo limitado de acompanhamento do estudo clínico, que talvez não permita a detecção de eventos adversos ocorridos vários meses após a vacinação.

### Anexo 3 Tabela GRADE: Eficácia da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos mais idosos

**População:** Adultos mais idosos ( $\geq 65$  anos)  
**Intervenção:** Duas doses da vacina AZD1222  
**Comparação:** Placebo/ controle ativo  
**Desfecho:** COVID-19 (confirmada por PCR)

Qual é a eficácia de duas doses da vacina AZD1222 em comparação com o placebo/ controle ativo na prevenção da COVID-19 confirmada por PCR em adultos mais idosos ( $\geq 65$ anos)?				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		1/ RCT (1)	4
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no desenho do estudo <sup>a</sup>	Não grave	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Natureza indireta	Não grave	0
		Imprecisão	Grave <sup>b</sup>	-2
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagônico e confundimento	Não aplicável	0
	<b>Classificação numérica final da qualidade da evidência</b>			<b>2</b>
Resumo dos achados	<b>Declaração de qualidade da evidência</b>		<b>A evidência sustenta um nível limitado de confiança de que o efeito verdadeiro está próximo ao efeito estimado sobre o desfecho de saúde (nível 2, ou ⊕⊕).</b>	
	<b>Conclusão</b>		Temos pouca confiança nas evidências que indicam que 2 doses da vacina AZD1222 são eficazes na prevenção da COVID-19 confirmada por PCR em adultos mais idosos ( $\geq 65$ anos).	

a Para avaliações de risco de viés usando a ferramenta revisada de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados (RoB 2), consulte [www.covid-nma.com/vaccines](http://www.covid-nma.com/vaccines).

b Entre os participantes do estudo, aproximadamente 10% (n = 1380) tinham mais de 65 anos. Embora a evidência de suporte (dados de imunogenicidade nesta faixa etária) sugira que a vacina elicit uma resposta imune comparável em adultos mais idosos, o estudo não mostrou uma eficácia da vacina estatisticamente significativa nessa faixa etária. A gravíssima imprecisão devido aos grandes intervalos de confiança e o tamanho limitado da amostra foram considerados fatores que constituem uma limitação que resulta no rebaixamento das evidências. Os dados sobre proteção de longo prazo decorrentes do ensaio clínico de fase 3 em andamento permanecem limitados, pois os dados do ensaio foram relatados até agora apenas para um acompanhamento de aproximadamente 2 meses. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências. O SAGE continuará a analisar quaisquer dados que venham a surgir e ajustar sua avaliação de qualidade conforme necessário.

### **Anexo 4 Tabela GRADE: Segurança da vacina AZD1222 COVID-19 em adultos mais idosos**

**População :** Adultos mais idosos (≥ 65 anos)

**Intervenção:** Uma ou duas doses da vacina AZD1222

**Comparação:** Placebo/ controle ativo

**Desfecho:** Eventos adversos graves após imunização

<i>Qual é o risco de eventos adversos graves após a vacinação com AZD1222 em comparação com placebo / controle ativo em adultos mais idosos (≥65 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
<b>Avaliação de qualidade</b>	Número de estudos/classificação inicial		4/ RCT(1;3)	
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no desenho do estudo <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	-1
		Inconsistência	Não grave	0
		Natureza indireta	Não grave	0
		Imprecisão	Grave <sup>c</sup>	-1
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagonístico e confundimento	Não aplicável	0
	<b>Classificação numérica final da qualidade da evidência</b>			<b>2</b>
<b>Resumo dos achados</b>	<b>Declaração de qualidade da evidência</b>		<b>A evidência sustenta um nível limitado de confiança de que o efeito verdadeiro está próximo ao efeito estimado sobre o desfecho de saúde (nível 2, ou ⊕⊕).</b>	
	<b>Conclusão</b>		Temos pouca confiança na qualidade da evidência de que o risco de eventos adversos graves após uma ou duas doses da vacina AZD1222 em adultos mais idosos (≥ 65 anos) é baixo.	

a Para avaliações de risco de viés usando a ferramenta revisada de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados (RoB 2), consulte [www.covid-nma.com/vaccines](http://www.covid-nma.com/vaccines).

b Rebaixado pelas seguintes limitações: O estudo não tem poder adequado para detectar eventos adversos raros (ou seja, cerca de 1/250). Estes somente podem surgir quando grandes populações forem vacinadas. Tempo limitado de acompanhamento do estudo clínico, que talvez não permita a detecção de eventos adversos ocorridos vários meses após a vacinação.

c Entre os participantes do estudo, aproximadamente 10% (n = 1380) tinham mais de 65 anos. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências.

### Anexo 5 Tabela GRADE: Eficácia da vacina AZD1222 COVID-19 em pessoas com doenças subjacentes

**População:** Indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave  
**Intervenção:** Duas doses da vacina AZD1222  
**Comparação:** Placebo/ controle ativo  
**Desfecho:** COVID-19 (confirmada por PCR)

Qual é a eficácia de duas doses da vacina AZD1222 em comparação com placebo / controle ativo na prevenção de COVID-19 confirmada por PCR em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave?				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		3/ RCT(1,4)	4
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no desenho do estudo <sup>a</sup>	Não grave	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Natureza indireta	Grave <sup>b</sup>	-1
		Imprecisão	Não grave <sup>c</sup>	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confundimento	Não aplicável	0
	<b>Classificação numérica final da qualidade da evidência</b>			<b>3</b>
Resumo dos achados	<b>Declaração de qualidade da evidência</b>		<b>A evidência sustenta um nível moderado de confiança de que o efeito verdadeiro está próximo ao efeito estimado sobre o desfecho de saúde (nível 3, ou ⊕⊕⊕).</b>	
	<b>Conclusão</b>		Estamos moderadamente confiantes de que 2 doses da vacina AZD1222 são eficazes na prevenção de COVID-19 confirmada por PCR em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave, conforme incluído no estudo clínico. Não há dados sobre a vacinação de gestantes ou Lactantes ou pessoas imunocomprometidas.	

a Para avaliações de risco de viés usando a ferramenta revisada de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados (RoB 2), consulte [www.covid-nma.com/vaccines](http://www.covid-nma.com/vaccines).  
b O estudo excluiu gestantes, lactantes e pessoas imunocomprometidas. Embora pessoas com HIV tenham sido incluídas no estudo, elas não foram incluídas nas análises. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências.  
c As comorbidades subjacentes incluíram IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, distúrbios cardiovasculares, doença respiratória ou diabetes. Aproximadamente 36% da população do estudo tinham pelo menos uma comorbidade. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências. Os dados sobre proteção de longo prazo provenientes do estudo clínico de fase 3 em andamento permanecem limitados, pois até agora somente foram relatados dados do estudo para um acompanhamento de aproximadamente 2 meses. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências. O SAGE continuará a analisar quaisquer dados que venham a surgir e ajustar sua avaliação de qualidade conforme necessário.

## Anexo 6 Tabela GRADE: Segurança da vacina AZD1222 COVID-19 em pessoas com doenças subjacentes

**População:** Indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave

**Intervenção:** Uma ou duas doses da vacina AZD1222

**Comparação:** Placebo/ controle ativo

**Desfecho:** Eventos adversos graves após imunização

Qual é o risco de eventos adversos graves após a vacinação com AZD1222 em comparação com placebo / controle ativo em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave?				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		4/ RCT(1;3)	4
	Fatores que reduzem a confiança	Limitação no desenho do estudo <sup>a</sup>	Grave <sup>b</sup>	-1
		Inconsistência	Não grave	0
		Natureza indireta	Grave <sup>c</sup>	-1
		Imprecisão	Não grave	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagônico e confundimento	Não aplicável	0
	<b>Classificação numérica final da qualidade da evidência</b>			<b>2</b>
Resumo dos achados	<b>Declaração de qualidade da evidência</b>		<b>A evidência sustenta um nível limitado de confiança de que o efeito verdadeiro está próximo ao efeito estimado sobre o desfecho de saúde (nível 2, ou ⊕⊕).</b>	
	<b>Conclusão</b>		Temos pouca confiança na qualidade da evidência de que o risco de eventos adversos graves em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave após uma ou duas doses da vacina AZD1222 é baixo.	

a Para avaliações de risco de viés usando a ferramenta revisada de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados (RoB 2), consulte [www.covid-nma.com/vaccines](http://www.covid-nma.com/vaccines).  
b Rebaixado pelas seguintes limitações: O estudo não tem poder adequado para detectar eventos adversos raros (ou seja, menos do que cerca de 1/800). Estes somente podem surgir quando grandes populações forem vacinadas. Tempo limitado de acompanhamento do estudo clínico, que talvez não permita a detecção de eventos adversos ocorridos vários meses após a vacinação.  
c O estudo excluiu gestantes, lactantes e pessoas imunocomprometidas. Embora pessoas com HIV tenham sido incluídas no estudo, elas não foram incluídas nas análises. Isso não foi considerado uma limitação que resultasse em rebaixamento das evidências.

## Anexo 7 Estrutura de evidência para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em adultos

<p><b>Pergunta:</b> A vacina AZD1222 deve ser administrada a adultos para prevenir a COVID-19?</p> <p><b>População:</b> Adultos (18-64 anos)</p> <p><b>Intervenção:</b> Duas doses da vacina AZD1222</p> <p><b>Comparações:</b> Controle ativo/ placebo</p> <p><b>Desfecho:</b> COVID-19 (confirmada por PCR)</p> <p><b>Retrospectiva:</b> Em 31 de dezembro de 2019, a OMS foi alertada sobre diversos casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A causa encontrada foi um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença causada por esse novo vírus foi denominada COVID-19. O surto de COVID-19 foi declarado uma emergência de saúde pública de interesse internacional em janeiro de 2020. Desde então, a doença se espalhou com enorme impacto na saúde e no bem-estar de indivíduos e populações em todo o mundo. Além disso, causou grandes perturbações em vários setores da sociedade e da economia em todo o mundo. As vacinas são consideradas uma ferramenta essencial para combater a pandemia. No campo de rápida evolução das vacinas contra a COVID-19, a OMS publicou, até o momento, recomendações provisórias sobre o uso da vacina Pfizer-BioNTech e da vacina Moderna contra a COVID-19. (5;6)</p>							
	CRITÉRIOS	DECISÕES				EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	INFORMAÇÕES ADICIONAIS
PROBLEMA	O problema é uma prioridade de saúde pública?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável com a situação <input type="checkbox"/>	O número cumulativo de casos COVID-19 no mundo ultrapassou 101.571.219 com mais de 2.196.944 de mortes. Os casos ocorreram em 190 países ou territórios diferentes em todo o mundo (situação de 30 de janeiro de 2021). Houve danos colaterais a outros programas de saúde pública.	A situação da COVID-19 está evoluindo rapidamente; a situação epidemiológica mais recente pode ser encontrada no seguinte site: <a href="https://covid19.who.int/table">https://covid19.who.int/table</a>
BENEFÍCIOS	Benefícios da intervenção Os efeitos desejáveis previstos são grandes?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	<p>Usando 07 de dezembro como data de corte de dados, a análise de eficácia primária mostra que a vacina AZD1222 tem eficácia de 63,1% (52,9% - 68,6%) em toda a população do estudo. Nos com 18-64 anos de idade, a eficácia da vacina foi de 63,5% (52,0-72,2).</p> <p>A eficácia da vacina em todos os participantes varia de acordo com o intervalo entre a primeira e a segunda dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalo de &lt;4 semanas: 66,56% (-221,8, 96,5)</li> <li>Intervalo de 4-8 semanas: 56,42% (39,9% -68,4%)</li> <li>Intervalo de 9-12 semanas: 70,48% (42,4% -84,9%)</li> <li>Intervalo de &gt; 12 semanas: 77,62% (52% -89,6%)</li> </ul> <p>A eficácia da vacina contra a COVID-19 ocorrendo ≥ 22 dias após a primeira dose (e antes da segunda dose ou até 12 semanas após a primeira dose) foi de 71,42% (51,11 84,08) em todos os participantes.</p> <p>Dados de mais de 12.021 participantes demonstram que a vacina AZD1222 foi bem tolerada em todas as populações.</p>	<p>A imunogenicidade resulta do estudo de fase 1/2 do Reino Unido, em 1.077 adultos saudáveis com idade entre 18-55 anos (2) e uma fase 2 coortes em adultos mais idosos (≥ 56 anos) (3) mostram a indução de anticorpos neutralizantes e de ligação, com títulos de anticorpos mais elevados após uma segunda dose da vacina. (2; 3; 7)</p> <p>A vacina induziu ainda mais células T CD4+ e CD8+ em adultos com idade entre 18-55 anos, até 8 semanas após a vacinação com uma dose única da vacina AZD1222 nCoV-19. (8)</p>



<b>BENEFÍCIOS</b>	Prejuízos da intervenção Os efeitos indesejáveis previstos são pequenos?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	<p>No geral, 86% dos indivíduos no grupo da vacina (dias 0-7 após qualquer vacinação) apresentaram pelo menos um EA suscitado em comparação com 72% no grupo controle. A maioria dos EA suscitados foram leves ou moderados. Dez por cento dos indivíduos do grupo da vacina tiveram pelo menos um evento adverso (EA) suscitado local de grau <math>\geq 3</math>, e ao menos 8% tiveram um evento sistêmico suscitado de grau <math>\geq 3</math> em comparação com 6% e 3% no grupo controle, respectivamente. Os EA suscitados foram mais leves e relatados com menos frequência após a segunda dose em comparação com a primeira.</p> <p>Os EA sistêmicos suscitados que foram relatados com mais frequência no grupo de dose padrão da primeira dose da vacina após qualquer vacinação foram fadiga (53%) e cefaleia (53%).</p> <p>Menos de 1% dos indivíduos relatou um evento adverso grave (EAG) e a taxa de notificação foi equilibrada entre os dois grupos de estudo (0,7% grupo vacina, 0,8% grupo controle).</p> <p>Não houve desequilíbrios clinicamente significativos na incidência de EAG para qualquer subgrupo (país, idade, estado sorológico ou comorbidade).</p> <p>Ainda não há dados de segurança de longo prazo disponíveis e o tempo de acompanhamento permanece limitado.</p>	Os resultados do estudo de imunogenicidade e segurança de fase 1/2 sugerem um perfil de segurança aceitável em adultos saudáveis com idade entre 18–55 anos (2) e um estudo de fase 2 em adultos mais idosos ( $\geq 56$ anos). (3)	
	Equilíbrio entre benefícios e prejuízos	Favorece intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Favorece comparação <input type="checkbox"/>	Favorece ambas <input type="checkbox"/>	Não favorece nenhuma <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Os dados de eficácia sugerem benefícios e os dados de segurança de curto prazo sugerem prejuízos mínimos. Mais estudos contínuos deverão ser realizados como parte da vigilância pós-comercialização.	
	Qual é a qualidade geral dessas evidências para os resultados essenciais?	Eficácia da intervenção					Consulte as respectivas tabelas GRADE.	
		Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/>	Muito baixa <input type="checkbox"/>	Baixa <input type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	Alta <input checked="" type="checkbox"/>		
Qual é a qualidade geral dessas evidências para os resultados essenciais?	Segurança da intervenção							
	Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/>	Muito baixa <input type="checkbox"/>	Baixa <input type="checkbox"/>	Moderada <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			
<b>VALORES E PREFERÊNCIAS</b>	Qual é a certeza da importância relativa dos resultados desejáveis e indesejáveis?	Importante incerteza ou variabilidade <input type="checkbox"/>	Possivelmente importante incerteza ou variabilidade <input checked="" type="checkbox"/>	Provavelmente sem importante incerteza ou variabilidade <input type="checkbox"/>	Nenhuma incerteza ou variabilidade importante <input type="checkbox"/>	Sem resultados indesejáveis conhecidos <input type="checkbox"/>	<p>As evidências científicas disponíveis sobre a importância relativa da intervenção, bem como os pesos relativos que a população-alvo atribui aos resultados desejáveis (ou seja, proteção conferida pela vacina) e os resultados indesejáveis (ou seja, os sinais de segurança atualmente relatados), variam.</p> <p>Diferentes grupos populacionais podem ter opiniões diferentes sobre os pesos atribuídos aos resultados desejáveis e indesejáveis.</p>	

RECURSOS	Valores e preferências da população-alvo: Os efeitos desejáveis são grandes em relação aos indesejáveis?	Não <input type="checkbox"/>	Provavelmente não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Provavelmente sim <input checked="" type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	A evidência científica disponível sugere que a população-alvo atribui mais peso aos efeitos desejáveis do que aos indesejáveis relacionados à vacinação contra a COVID-19.  As campanhas de informação direcionadas devem avaliar esse aspecto.	
USO DE RECURSOS	Os recursos exigidos são pequenos?	Não <input checked="" type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	A AZD1222 pode ser distribuída e armazenada usando a infraestrutura de cadeia de frio existente (a 2°-8° C),(9) e não requer capacidade de cadeia de ultra-frio. Além disso, como a AZD1222 pode ser fabricada com a capacidade de fabricação amplamente disponível em todo o mundo, (10) espera-se que seu preço seja inferior ao de outras vacinas contra a COVID-19 que utilizam plataformas de fabricação novas e menos disponíveis. Também se espera que os preços sejam mais baixos para a AZD1222 em comparação com muitas outras vacinas contra a COVID-19 devido ao compromisso do fornecedor de renunciar aos lucros. (11) No entanto, serão necessários recursos consideráveis para garantir a implementação de um programa de vacinação contra a COVID-19, especialmente tendo em vista: (i) que a vacinação contra a COVID-19 provavelmente será priorizada para as populações (por exemplo, profissionais de saúde, adultos mais idosos) sem que haja programas robustos de imunização preexistentes em muitos locais, e (ii) que a urgência da implantação da vacinação em todo o mundo pode precisar de recursos adicionais de pico para acelerar a implementação com prevenção de infecção adequada e procedimentos de controle no contexto do COVID-19. Os recursos necessários incluem recursos humanos, custos de vacinas, logística, planejamento e coordenação, treinamento, mobilização social e comunicações, e vigilância da segurança da imunização.		Estima-se que US\$ 15,9 bilhões sejam necessários para o pilar de vacinas (COVAX) do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT-A) para 2020–2021, quando a iniciativa visa entregar 2 bilhões de doses. Isso não inclui todos os custos de entrega em todos os países participantes da COVAX, os acordos de aquisição bilaterais ou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento fora da COVAX. (12) O Banco Mundial aprovou uma janela de financiamento de até US\$ 12 bilhões para apoiar os países de baixa e média renda na compra e distribuição de vacinas. (13)	
Custo-efetividade	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>	Variável <input checked="" type="checkbox"/>	Não foram realizadas análises formais de efetividade de custo global, mas a evidência emergente indica que os benefícios, incluindo o impacto na recuperação da economia global, provavelmente superarão o custo da vacinação contra COVID-19 em geral em nível global.  Não foi realizada nenhuma análise formal de custo-efetividade da AZD1222 em comparação com outras vacinas. Espera-se que a vacina AZD1222 seja menos cara do que muitas outras vacinas COVID-19 (ver subcritério anterior). A eficácia em nível individual contra a COVID-19 pode ser menor em comparação com algumas outras vacinas contra a COVID-19; mais dados são necessários para avaliar a eficácia contra outros desfechos (por exemplo, hospitalizações evitadas; ver Documento de referência). A capacidade de usar a AZD1222 na infraestrutura de rede de frio existente em todos os locais do país pode permitir uma cobertura mais alta em nível populacional.  Devem ser realizadas análises de custo-efetividade em nível de país. O custo-efetividade da vacinação contra COVID-19 pode variar de acordo com o país, dependendo da carga da COVID-19, das intervenções comparativas avaliadas, da perspectiva de análise e dos limites locais de custo-efetividade usados.		Estima-se que a economia global esteja perdendo US \$ 375 bilhões por mês devido à pandemia do coronavírus. Os países do G20 investiram aproximadamente US\$ 10 trilhões em estímulos econômicos domésticos para mitigar as consequências econômicas da redução da atividade empresarial e do desemprego devido à pandemia. As estimativas iniciais sugerem que a vacinação contra COVID-19 fornecerá um valor econômico substancial em termos de custos de morbidade e mortalidade evitados e perdas de PIB evitadas. (12; 14-20)		

EQUIDADE	Qual seria o impacto nas desigualdades em saúde?	Aumentado <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Reduzido <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	<p>Equidade e considerações éticas são fundamentais. O SAGE produziu uma Estrutura de Valores, (21) que dá orientação sobre a distribuição justa de vacinas contra a COVID-19 com base em seis princípios éticos essenciais que devem orientar a distribuição. Se distribuídas de forma justa, as vacinas contra a COVID-19 podem ter um impacto considerável na redução das desigualdades em saúde.</p> <p>Os requisitos de armazenamento e distribuição da vacina AZD1222 são os mesmos de muitas outras vacinas atualmente em uso globalmente. Portanto, a capacidade da cadeia de frio da vacina existente, disponível em quase todos os países do mundo inteiro poderia ser aproveitada para a distribuição de vacinas.</p>	O nacionalismo das vacinas é visto como uma ameaça à redução das desigualdades em saúde, principalmente porque os países de alta renda firmaram contratos bilaterais com os fabricantes. Isso levou ao estabelecimento do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT) e, dentro dele, ao mecanismo COVAX, que visa garantir o acesso equitativo às vacinas para seus estados membros participantes. (22)	
	Qual opção é aceitável para as principais partes interessadas (por exemplo: ministérios da saúde, gestores de imunização)?	Intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Comparação <input type="checkbox"/>	Ambas <input type="checkbox"/>	Nenhuma <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Não há evidências científicas disponíveis. Como a vacinação é uma ferramenta ansiosamente esperada para combater a COVID-19, presume-se que as principais partes interessadas, em especial os ministérios da saúde e os gestores de imunização, sejam fortemente a favor dela.	O fato de 190 economias estarem participando da COVAX sugere uma aceitabilidade muito alta da vacinação contra a COVID-19 em geral.
ACEITABILIDADE	Qual opção é aceitável para o grupo-alvo?	Intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Comparação <input type="checkbox"/>	Ambas <input type="checkbox"/>	Nenhuma <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	<p>A aceitabilidade da vacina contra a COVID-19 em geral varia entre (sub)grupos populacionais e pode estar correlacionada com o risco percebido representado pela doença. Em uma enquête global (19 países) sobre a taxa de aceitação na população geral de qualquer produto da vacina contra a COVID-19, 71,5% dos participantes relataram que teriam muita ou alguma probabilidade de tomar a vacina contra a COVID-19. As taxas de aceitação variaram de quase 55% a 87%. (23)</p> <p>Foram lançadas enquetes, que avaliaram (periodicamente) a aceitação das vacinas (não específicas a um produto) em países selecionados. Essas enquetes confirmam a aceitação geral da vacina, com variações entre os países. (24;25)</p>	
	É praticável implementar a intervenção?	Não <input type="checkbox"/>	Provavelmente não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Provavelmente sim <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	<p>Variável <input type="checkbox"/></p> <p>Presume-se que essa vacina seja facilmente implementável nos locais, inclusive em países de baixa e média renda, com a logística de vacinas e infraestrutura de distribuição existentes.</p> <p>A administração da vacina a novos grupos-alvo atualmente não alcançados pelos programas nacionais de imunização pode ser um problema em certos locais.</p>	

EQUILÍBRIO DE CONSEQUÊNCIAS	As consequências indesejáveis claramente suplantam as consequências desejáveis na maioria dos locais <input type="checkbox"/>	As consequências indesejáveis provavelmente suplantam as consequências desejáveis na maioria dos locais <input type="checkbox"/>	O equilíbrio entre consequências desejáveis e indesejáveis é bem equilibrado ou incerto <input type="checkbox"/>	As consequências desejáveis provavelmente suplantam as consequências indesejáveis na maioria dos locais <input type="checkbox"/>	As consequências desejáveis claramente suplantam as consequências indesejáveis na maioria dos locais <input checked="" type="checkbox"/>
TIPO DE RECOMENDAÇÃO	Recomendamos a intervenção <input type="checkbox"/>	Sugerimos cogitar a recomendação da intervenção <input type="checkbox"/> Somente no contexto de pesquisa rigorosa <input checked="" type="checkbox"/> Apenas com monitoramento e avaliação direcionados <input type="checkbox"/> Somente em contextos específicos ou (sub)populações específicas		Recomendamos a comparação <input type="checkbox"/>	Não recomendamos a intervenção e a comparação <input type="checkbox"/>
RECOMENDAÇÃO (TEXTO)	A vacinação com a vacina AZD1222 é recomendada para pessoas com 18 anos ou mais. À luz da observação de que a eficácia de duas doses e a imunogenicidade aumentam com um intervalo mais longo entre as doses, a OMS recomenda um intervalo de 8 a 12 semanas entre elas. Se a segunda dose for administrada inadvertidamente menos de 4 semanas após a primeira, a dose não precisa ser repetida. Se a administração da segunda dose for inadvertidamente adiada para além de 12 semanas, ela deve ser administrada o mais cedo possível. Recomenda-se que todos os indivíduos vacinados recebam duas doses.				
CONSIDERAÇÕES PARA A IMPLEMENTAÇÃO					

A OMS recomenda as seguintes atividades e pesquisas de monitoramento pós-autorização.

- Vigilância e monitoramento de segurança:
  - eventos adversos graves, anafilaxia e outras reações alérgicas graves, paralisia facial, mielite transversa, casos de síndrome inflamatória multissistêmica após vacinação, casos de COVID-19 após vacinação que resultem em hospitalização ou morte;
  - taxas básicas de EAIE, resultados maternos e neonatais e mortalidade em grupos priorizados para vacinação.
- Efetividade da vacina:
  - efetividade da vacina em idosos;
  - efetividade da vacina em relação ao intervalo de tempo entre a primeira e a segunda dose;
  - efetividade da vacina em relação a novas variantes do vírus;
  - efetividade da vacina ao longo do tempo e se a proteção pode ser prolongada por doses de reforço;
  - estudos de reforço com vacinas heterólogas;
  - estudos para investigar se essa vacina reduz a transmissão do SARS-CoV-2 e a excreção viral;
  - avaliação e relatório de infecções recorrentes pós-vacinação e dados de sequenciamento do vírus;
  - estudos comparativos com outras vacinas sobre a extensão e a duração da imunidade, usando ensaios de neutralização padronizados, células T e imunidade de mucosa.
- Subpopulações:
  - estudos prospectivos sobre a segurança da AZD1222 em gestantes e lactantes;
  - ensaios clínicos sobre a eficácia e segurança da vacinação de pessoas com menos de 18 anos;
  - dados de segurança sobre vacinação em pessoas imunocomprometidas, incluindo pessoas com HIV e doenças autoimunes.
- Logística da vacinação:
  - estudos de imunogenicidade e segurança da coadministração com outras vacinas, incluindo a vacina pneumocócica e a vacina contra gripe, em adultos e idosos;
  - segurança, imunogenicidade, impacto da segunda dose adiada, conforme implementado atualmente por alguns países;
  - estudos de intercambialidade e “mix and match” [misturar e combinar] dentro e entre as plataformas de vacinas contra a COVID-19;
  - estabilidade da vacina em condições alternativas de distribuição e armazenamento de cadeia de frio.
- Variantes do vírus:
  - vigilância global da evolução do vírus e do impacto das variantes do vírus na efetividade da vacina para apoiar a atualização das vacinas;
  - uso de modelos para determinar as trocas no uso de vacinas com efetividade reduzida contra variantes emergentes;
  - estudos de reforços com formulações atualizadas da vacina.

### Anexo 8: Estrutura da evidência para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em adultos mais idosos

**Pergunta:** A vacina AZD1222 deve ser administrada a adultos mais idosos para prevenir a COVID-19?

**População:** Adultos mais idosos (≥ 65 anos)

**Intervenção:** Duas doses da vacina AZD1222

**Comparações:** Controle ativo/ placebo

**Desfecho:** COVID-19 (confirmada por PCR)

**Retrospectiva:** Em 31 de dezembro de 2019, a OMS foi alertada sobre diversos casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A causa encontrada foi um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença causada por esse novo vírus foi denominada COVID-19. O surto de COVID-19 foi declarado uma emergência de saúde pública de interesse internacional em janeiro de 2020. Desde então, a doença se espalhou com enorme impacto na saúde e no bem-estar de indivíduos e populações em todo o mundo. Além disso, causou grandes perturbações em vários setores da sociedade e da economia em todo o mundo.

As vacinas são consideradas uma ferramenta essencial para combater a pandemia. No campo de rápida evolução das vacinas contra a COVID-19, a OMS publicou, até o momento, recomendações provisórias sobre o uso da vacina Pfizer-BioNTech e da vacina Moderna contra a COVID-19. (5;6)

	CRITÉRIOS	DECISÕES				EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	INFORMAÇÕES ADICIONAIS
<b>PROBLEMA</b>	O problema é uma prioridade de saúde pública?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável com a situação <input type="checkbox"/>	O número cumulativo de casos COVID-19 no mundo ultrapassou 101.571.219 com mais de 2.196.944 de mortes. Os casos ocorreram em 190 países ou territórios diferentes em todo o mundo (situação de 30 de janeiro de 2021). Houve danos colaterais a outros programas de saúde pública.  Os adultos mais idosos são particularmente afetados pela COVID-19 e apresentam um risco significativamente maior de desfechos graves da COVID-19 e morte.	A situação da COVID-19 está evoluindo rapidamente; a situação epidemiológica mais recente pode ser encontrada no seguinte site: <a href="https://covid19.who.int/table">https://covid19.who.int/table</a>
<b>BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES</b>	Benefícios da intervenção  Os efeitos desejáveis previstos são grandes?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input checked="" type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	Cerca de 10% da população do estudo na análise primária (data de corte de dados 07 de dezembro de 2020; estudo COV001, COV002, COV003, COV005) tinham 65 anos ou mais.  A análise de eficácia primária usando SDSA em qualquer intervalo mostra que duas doses da vacina AZD1222 têm eficácia de 51,9% (- 60,9% -86,0%) contra a COVID-19 em indivíduos com 65 anos ou mais a partir de 15 dias após a segunda dose.  Uma proporção relativamente pequena de participantes tinha 65 anos ou mais e o número de casos de COVID-19 nessa faixa etária foi muito pequeno para avaliar a proteção com base apenas nos dados de eficácia.  Não houve casos de hospitalização por COVID-19, doença COVID-19 grave ou morte por COVID-19 entre os participantes com ≥ 65 anos de idade que receberam a vacina.	Os resultados de imunogenicidade do estudo de fase 1/2 do Reino Unido, em 1077 adultos saudáveis com idade entre 18–55 anos (2) e uma coorte de fase 2 em adultos mais idosos (≥56 anos) (3) mostram a indução de anticorpos neutralizantes e de ligação, com títulos de anticorpos mais elevados após uma segunda dose da vacina. (2; 3; 7)  A vacina induziu ainda mais células T CD4+ e CD8+ em adultos com idade entre 18–55 anos, até 8 semanas após a vacinação com uma dose única da vacina AZD1222 contra a COVID-19. (8)

<b>BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES</b>	Prejuízos da intervenção Os efeitos indesejáveis previstos são pequenos?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	<p>Dados de mais de 12.021 participantes do estudo de todas as idades demonstram que a vacina AZD1222 foi bem tolerada em todas as populações.</p> <p>No geral, 86% dos indivíduos no grupo da vacina (Dias 0-7 após qualquer vacinação) apresentaram pelo menos um EA suscitado em comparação com 72% no grupo controle. A maioria dos eventos adversos (EA) suscitados foram leves ou moderados. Dez por cento dos indivíduos do grupo da vacina tiveram pelo menos um evento adverso (EA) suscitado local de grau <math>\geq 3</math>, e ao menos 8% tiveram um evento sistêmico suscitado de grau <math>\geq 3</math> em comparação com 6% e 3% no grupo controle, respectivamente. Os EA suscitados foram mais leves e relatados com menos frequência após a segunda dose em comparação com a primeira.</p> <p>A reatogenicidade foi geralmente mais leve e menos frequente em adultos mais idosos (<math>\geq 65</math> anos de idade) em comparação com os adultos mais jovens (18-64 anos).</p> <p>Os EA sistêmicos suscitados que foram relatados com mais frequência na primeira dose da vacina do grupo de dose padrão após qualquer vacinação foram fadiga (53%) e dor de cabeça (53%).</p> <p>Menos de 1% dos indivíduos relatou um evento adverso grave (EAG) e a taxa de notificação foi equilibrada entre os dois grupos do estudo (0,7% no grupo da vacina, 0,8% no grupo controle).</p> <p>Não houve desequilíbrios clinicamente significativos na incidência de EAG em qualquer subgrupo (país, idade, status sorológico ou comorbidade).</p> <p>Não há dados de segurança de longo prazo disponíveis ainda e o tempo de acompanhamento continua limitado.</p>																									
	Equilíbrio entre benefícios e prejuízos	Favorece intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Favorece comparação <input type="checkbox"/>	Favorece ambas <input type="checkbox"/>	Não favorece nenhuma <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	As evidências sobre os dados de eficácia sugerem algum, embora não significativo benefício da intervenção, e os dados de segurança de curto prazo sugerem danos limitados. Mais estudos em andamento precisarão ser realizados como parte da vigilância pós-comercialização.																								
	Qual é a qualidade geral desta evidência para os desfechos essenciais?	<table border="1"> <tr> <td colspan="6">Efetividade da intervenção</td> </tr> <tr> <td>Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/></td> <td>Muito baixa <input type="checkbox"/></td> <td>Baixa <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Moderada <input type="checkbox"/></td> <td>Alta <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Segurança da intervenção</td> </tr> <tr> <td>Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/></td> <td>Muito baixa <input type="checkbox"/></td> <td>Baixa <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Moderada <input type="checkbox"/></td> <td>Alta <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </table>					Efetividade da intervenção						Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/>	Muito baixa <input type="checkbox"/>	Baixa <input checked="" type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>		Segurança da intervenção						Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/>	Muito baixa <input type="checkbox"/>	Baixa <input checked="" type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>		Consulte as respectivas tabelas GRADE.
Efetividade da intervenção																															
Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/>	Muito baixa <input type="checkbox"/>	Baixa <input checked="" type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>																											
Segurança da intervenção																															
Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/>	Muito baixa <input type="checkbox"/>	Baixa <input checked="" type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>																											

VALORES E PREFERÊNCIAS	Qual é a certeza da importância relativa dos resultados desejáveis e indesejáveis?	Importante incerteza ou variabilidade <input type="checkbox"/>	Possivelmente importante incerteza ou variabilidade <input type="checkbox"/>	Provavelmente importante incerteza ou variabilidade <input checked="" type="checkbox"/>	Nenhuma incerteza ou variabilidade importante <input type="checkbox"/>	Sem resultados indesejáveis conhecidos <input type="checkbox"/>	A maioria dos casos de doença grave ocorre em idosos. As evidências científicas disponíveis sugerem que a população-alvo provavelmente considera os efeitos desejáveis, ou seja, a proteção potencial conferida pela vacina, mais importante do que os efeitos indesejáveis, ou seja, os sinais de segurança atualmente relatados relacionados à vacinação contra a COVID-19.  Diferentes grupos populacionais podem ter opiniões diferentes sobre os pesos atribuídos aos resultados desejáveis e indesejáveis.	
	Valores e preferências da população-alvo: Os efeitos desejáveis são grandes em relação aos indesejáveis?	Não <input type="checkbox"/>	Provavelmente não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Provavelmente sim <input checked="" type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	A evidência científica disponível sugere que a população-alvo provavelmente atribui mais peso aos efeitos desejáveis do que aos indesejáveis relacionados à vacinação contra COVID-19.  As campanhas de informação direcionadas devem avaliar esse aspecto. À medida que mais dados sobre a eficácia da vacina em adultos e idosos são gerados, a incerteza em torno da importância dos efeitos desejáveis da intervenção provavelmente será reduzida.
USO DE RECURSOS	Os recursos exigidos são pequenos?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	A AZD1222 pode ser distribuída e armazenada usando a infraestrutura de cadeia de frio existente (a 2°-8° C),(9) e não requer capacidade de cadeia de ultra-frio. Além disso, como a AZD1222 pode ser fabricada com a capacidade de fabricação amplamente disponível em todo o mundo (10), seu preço deverá ser menor do que o de outras vacinas contra a COVID-19 que utilizam plataformas de fabricação novas e menos amplamente disponíveis. Também se espera que os preços sejam mais baixos para a AZD1222 em comparação com muitas outras vacinas contra a COVID-19 devido ao compromisso do fornecedor de renunciar aos lucros. (11) No entanto, serão necessários recursos consideráveis para garantir a implementação de um programa de vacinação contra a COVID-19, especialmente tendo em vista: (i) que a vacinação contra a COVID-19 provavelmente será priorizada para as populações (por exemplo, profissionais de saúde, adultos mais idosos) sem que haja programas robustos de imunização preexistentes em muitos locais, e (ii) que a urgência da implantação da vacinação em todo o mundo pode precisar de recursos adicionais de pico para acelerar a implementação com prevenção de infecção adequada e procedimentos de controle no contexto do COVID-19. Os recursos necessários incluem recursos humanos, custos de vacinas, logística, planejamento e coordenação, treinamento, mobilização social e comunicações, e vigilância da segurança da imunização.	Estima-se que US\$ 15,9 bilhões sejam necessários para o pilar de vacinas (COVAX) do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT-A) para 2020–2021, quando a iniciativa visa entregar 2 bilhões de doses. Isso não inclui todos os custos de entrega em todos os países participantes da COVAX, os acordos de aquisição bilaterais ou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento fora da COVAX. (12)  O Banco Mundial aprovou uma janela de financiamento de até US\$ 12 bilhões para apoiar os países de baixa e média renda na compra e distribuição de vacinas. (13)	



		Não	Incerto	Sim	Variável		
<b>USO DE RECURSOS</b>	Custo-efetividade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Não foram realizadas análises formais de custo-efetividade globais, mas a evidência emergente indica que os benefícios, incluindo o impacto na recuperação da economia global, provavelmente superarão o custo da vacinação contra a COVID-19 em nível global.</p> <p>Não foi realizada nenhuma análise formal de custo-efetividade da AZD1222 em comparação com outras vacinas. Espera-se que a vacina AZD1222 seja menos cara do que muitas outras vacinas COVID-19 (ver subcritério anterior). A eficácia em nível individual contra a COVID-19 pode ser menor em comparação com algumas outras vacinas contra a COVID-19; mais dados são necessários para avaliar a eficácia contra outros desfechos (por exemplo, hospitalizações evitadas; ver Documento de referência). A capacidade de usar a AZD1222 na infraestrutura de rede de frio existente em todos os locais do país pode permitir uma cobertura mais alta em nível populacional.</p> <p>Devem ser realizadas análises de custo-efetividade em nível de país. O custo-efetividade da vacinação contra a COVID-19 pode variar de acordo com o país, dependendo da carga da COVID-19, das intervenções comparativas avaliadas, da perspectiva de análise e dos limites locais de custo-efetividade usados.</p>	<p>Estima-se que a economia global esteja perdendo US \$ 375 bilhões por mês devido à pandemia do coronavírus. Os países do G20 investiram aproximadamente US\$ 10 trilhões em estímulos econômicos domésticos para mitigar as consequências econômicas da redução da atividade empresarial e do desemprego devido à pandemia. As estimativas iniciais sugerem que a vacinação contra a COVID-19 fornecerá um valor econômico substancial em termos de custos de morbidade e mortalidade evitados e perdas de PIB evitadas. (12; 14-19)</p>
<b>EQUIDADE</b>	Qual seria o impacto nas desigualdades em saúde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Equidade e considerações éticas são fundamentais. O SAGE produziu uma Estrutura de Valores, (21) que dá orientação sobre a distribuição justa de vacinas contra a COVID-19 com base em seis princípios éticos essenciais que devem orientar a distribuição. Se distribuídas de forma justa, as vacinas contra a COVID-19 podem ter um impacto considerável na redução das desigualdades em saúde.</p> <p>Os requisitos de armazenamento e distribuição da vacina AZD1222 são compartilhados com muitas outras vacinas atualmente em uso globalmente. Portanto, a capacidade da cadeia de frio da vacina existente, disponível em quase todos os países, poderia ser aproveitada para a distribuição de vacinas.</p>	<p>O nacionalismo das vacinas é visto como uma ameaça à redução das desigualdades em saúde, principalmente porque os países de alta renda firmaram contratos bilaterais com os fabricantes. Isso levou ao estabelecimento do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT) e, dentro dele, ao mecanismo COVAX, que visa garantir o acesso equitativo às vacinas para os estados membros participantes. (22)</p>
<b>ACEITABILIDADE</b>	Qual opção é aceitável para as principais partes interessadas (por exemplo: ministérios da saúde, gestores de imunização)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Incerto</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>Não há evidências científicas disponíveis. Como a vacinação é uma ferramenta ansiosamente esperada para combater a COVID-19, presume-se que as principais partes interessadas, em especial os ministérios da saúde e os gestores de imunização, sejam fortemente a favor dela.</p> <p>Mas eles podem precisar convencer outros parceiros ou partes interessadas a apoiar a imunização contra a COVID-19.</p>	<p>O fato de 190 economias estarem participando da COVAX sugere uma aceitabilidade muito alta da vacinação contra a COVID-19 em geral, embora não necessariamente essa vacina em particular.</p>

ACEITABILIDADE	Qual opção é aceitável para o grupo-alvo?	Intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Comparação <input type="checkbox"/>	Ambas <input type="checkbox"/>	Nenhuma <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	A aceitabilidade da vacina contra a COVID-19 em geral varia entre (sub)grupos populacionais e pode estar correlacionada com o risco percebido representado pela doença. Em uma enquete global (19 países) sobre as taxas de aceitação da população em geral de qualquer produto de vacina contra a COVID-19, 71.5% relataram que seria muito ou razoavelmente provável que tomariam a vacina contra a COVID-19. As taxas de aceitação variaram de quase 55% a 87%. (23)  Foram lançadas enquetes, que avaliaram (periodicamente) a aceitação das vacinas (não específicas a um produto) em países selecionados. Essas enquetes confirmam a aceitação geral da vacina, com variações entre os países. (24;25)		
	É praticável implementar a intervenção?	Não <input type="checkbox"/>	Provavelmente não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Provavelmente sim <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	Presume-se que essa vacina seja facilmente implementável nos locais, inclusive em países de baixa e média renda, com a logística de vacinas e infraestrutura de distribuição existentes.  A administração da vacina a novos grupos-alvo atualmente não alcançados pelos programas nacionais de imunização pode ser um problema em certos locais.	
EQUILÍBRIO DE CONSEQUÊNCIAS	As consequências indesejáveis claramente suplantam as consequências desejáveis na maioria dos locais <input type="checkbox"/>		As consequências indesejáveis provavelmente suplantam as consequências desejáveis na maioria dos locais <input type="checkbox"/>		O equilíbrio entre consequências desejáveis e indesejáveis é bem equilibrado ou incerto <input type="checkbox"/>		As consequências desejáveis provavelmente suplantam as consequências indesejáveis na maioria dos locais <input checked="" type="checkbox"/>		As consequências desejáveis claramente suplantam as consequências indesejáveis na maioria dos locais <input type="checkbox"/>
	Recomendamos a intervenção <input type="checkbox"/>			Sugerimos cogitar a recomendação da intervenção <input type="checkbox"/> Somente no contexto de pesquisa rigorosa <input checked="" type="checkbox"/> Apenas com monitoramento e avaliação direcionados <input type="checkbox"/> Somente em contextos específicos ou (sub) populações específicas			Recomendamos a comparação <input type="checkbox"/>		Não recomendamos a intervenção e a comparação <input type="checkbox"/>
RECOMENDAÇÃO (TEXTO)	Como um número relativamente pequeno de participantes com 65 anos ou mais foi recrutado para os estudos clínicos, houve poucos casos de COVID-19 no grupo da vacina ou no grupo controle nessa faixa etária e, portanto, a variação da confiança na estimativa de eficácia é muito ampla. Esperam-se estimativas de eficácia mais precisas para essa faixa etária em breve, tanto de estudos em andamento quanto de estudos de eficácia da vacina em países que estão usando essa vacina. As respostas imunológicas induzidas pela vacina em pessoas idosas são bem documentadas e semelhantes às de outras faixas etárias. Isso sugere que é provável que a vacina seja eficaz em pessoas idosas. Os dados do estudo indicam que a vacina é segura para essa faixa etária. O risco de doença grave e morte devido à COVID-19 aumenta acentuadamente com a idade. Os idosos são identificados como um grupo prioritário no Mapa de Priorização do SAGE da OMS. Essa priorização é apoiada pelo uso de modelos do impacto da vacina, mesmo para a eficácia da vacina que é substancialmente inferior à observada entre adultos jovens que receberam a AZD1222. Levando em consideração a totalidade das evidências disponíveis, a OMS recomenda a vacina para uso em pessoas com 65 anos ou mais.								

<b>CONSIDERAÇÕES PARA A IMPLEMENTAÇÃO</b>	
<b>PRIORIDADES DE MONITORAMENTO, AVALIAÇÃO E PESQUISA</b>	<p>A OMS recomenda as seguintes atividades e pesquisas de monitoramento pós-autorização.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Vigilância e monitoramento de segurança:<ul style="list-style-type: none"><li>– eventos adversos graves, anafilaxia e outras reações alérgicas graves, paralisia facial, mielite transversa, casos de síndrome inflamatória multissistêmica após vacinação, casos de COVID-19 após vacinação que resultem em hospitalização ou morte;</li><li>– taxas básicas de EAIE, resultados maternos e neonatais e mortalidade em grupos priorizados para vacinação.</li></ul></li><li>• Efetividade da vacina:<ul style="list-style-type: none"><li>– efetividade da vacina em idosos;</li><li>– efetividade da vacina em relação ao intervalo de tempo entre a primeira e a segunda dose;</li><li>– efetividade da vacina em relação a novas variantes do vírus;</li><li>– efetividade da vacina ao longo do tempo e se a proteção pode ser prolongada por doses de reforço;</li><li>– estudos de reforço com vacinas heterólogas;</li><li>– estudos para demonstrar se essa vacina reduz a transmissão do SARS-CoV-2 e a excreção viral;</li><li>– avaliação e relatório de infecções recorrentes pós-vacinação e dados de sequenciamento do vírus;</li><li>– estudos comparativos com outras vacinas sobre a extensão e a duração da imunidade usando estudos de neutralização padronizada, células T e imunidade de mucosa.</li></ul></li><li>• Subpopulações:<ul style="list-style-type: none"><li>– estudos prospectivos sobre a segurança da vacina AZD1222 em gestantes e lactantes;</li><li>– estudos clínicos randomizados sobre eficácia e segurança da vacinação em pessoas com menos de 18 anos;</li><li>– dados de segurança sobre vacinação em pessoas imunocomprometidas, incluindo pessoas com HIV e pessoas com doenças autoimunes.</li></ul></li><li>• Logística da vacinação:<ul style="list-style-type: none"><li>– estudos de imunogenicidade e segurança da coadministração com outras vacinas, incluindo a vacina pneumocócica e a vacina contra gripe, em adultos e idosos;</li><li>– segurança, imunogenicidade e impacto de uma segunda dose adiada, conforme atualmente implementado por alguns países;</li><li>– estudos de intercambialidade e “mix and match” [misturar e combinar] dentro e entre as plataformas de vacinas contra a COVID-19;</li><li>– estabilidade da vacina em condições alternativas de distribuição e armazenamento de cadeia de frio.</li></ul></li><li>• Variantes do vírus:<ul style="list-style-type: none"><li>– vigilância global da evolução do vírus e do impacto das variantes do vírus na efetividade da vacina para apoiar a atualização das vacinas;</li><li>– uso de modelos para determinar as trocas no uso de vacinas com efetividade reduzida contra variantes emergentes;</li><li>– estudos de reforços com formulações atualizadas da vacina.</li></ul></li></ul>

### Anexo 9: Estrutura da evidência para recomendação do SAGE: Uso da vacina AZD1222 em pessoas com comorbidades

**Pergunta:** A vacina AZD1222 deve ser administrada a indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19<sup>a</sup> grave para prevenir a COVID-19?

**População:** Indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave

**Intervenção:** Duas doses da vacina AZD1222

**Comparações:** Controle ativo/ placebo

**Desfecho:** COVID-19 (confirmada por PCR)

Retrospectiva: Em 31 de dezembro de 2019, a OMS foi alertada sobre diversos casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A causa encontrada foi um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença causada por esse novo vírus foi denominada COVID-19. O surto de COVID-19 foi declarado uma emergência de saúde pública de interesse internacional em janeiro de 2020. Desde então, a doença se espalhou com enorme impacto na saúde e no bem-estar de indivíduos e populações em todo o mundo. Além disso, causou grandes perturbações em vários setores da sociedade e da economia em todo o mundo.

As vacinas são consideradas uma ferramenta essencial para combater a pandemia. No campo de rápida evolução das vacinas contra a COVID-19, a OMS publicou, até o momento, recomendações provisórias sobre o uso da vacina Pfizer-BioNTech e da vacina Moderna contra a COVID-19. (5;6)

	CRITÉRIOS	DECISÕES			EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	INFORMAÇÕES ADICIONAIS
<b>PROBLEMA</b>	O problema é uma prioridade de saúde pública?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável com a situação <input type="checkbox"/>	A situação da COVID-19 está evoluindo rapidamente; a situação epidemiológica mais recente pode ser encontrada no seguinte site: <a href="https://covid19.who.int/table">https://covid19.who.int/table</a>
<b>BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES</b>	Benefícios da intervenção Os efeitos desejáveis previstos são grandes?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	Os resultados de imunogenicidade do estudo de fase 1/2 do Reino Unido, em 1077 adultos saudáveis com idade entre 18–55 anos (2) e uma coorte de fase 2 em adultos mais idosos (≥56 anos) (3) mostram a indução de anticorpos neutralizantes e de ligação, com títulos de anticorpos mais elevados após uma segunda dose da vacina. (2; 3; 7) A vacina induziu ainda mais células T CD4+ e CD8+ em adultos com idade entre 18–55 anos, até 8 semanas após a vacinação com uma dose única da vacina AZD1222 nCoV-19. (8)

a Comorbidade no estudo de fase III foi definida como IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, distúrbios cardiovasculares, doença respiratória ou diabetes.

<b>BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES</b>	Prejuízos da intervenção os efeitos indesejáveis previstos são pequenos?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	<p>No geral, 86% de todos os indivíduos no grupo da vacina (dias 0-7 após qualquer vacinação), independentemente da comorbidade, tiveram pelo menos um EA suscitado em comparação com 72% no grupo controle. A maioria dos EA suscitados foram leves ou moderados. Dez por cento dos indivíduos do grupo da vacina tiveram pelo menos um evento adverso (EA) suscitado local de grau <math>\geq 3</math>, e ao menos 8% tiveram um evento sistêmico suscitado de grau <math>\geq 3</math> em comparação com 6% e 3% no grupo controle, respectivamente. Os EA suscitados foram mais leves e relatados com menos frequência após a segunda dose em comparação com a primeira.</p> <p>Os EA sistêmicos suscitados que foram relatados com mais frequência no grupo de dose padrão da primeira dose da vacina após qualquer vacinação foram fadiga (53%) e cefaleia (53%).</p> <p>Menos de 1% dos indivíduos relatou um evento adverso grave (EAG) e a taxa de notificação foi equilibrada entre os dois grupos de estudo (0,7% grupo vacina, 0,8% grupo controle).</p> <p>Não houve desequilíbrios clinicamente significativos na incidência de EAG para qualquer subgrupo (país, idade, estado sorológico ou comorbidade).</p> <p>Não há dados disponíveis atualmente sobre indivíduos imunocomprometidos ou em uso de imunossuppressores. Esperam-se dados de segurança em um subgrupo de pessoas com HIV positivo.</p>																									
	Equilíbrio entre benefícios e prejuízos	Favorece intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Favorece comparação <input type="checkbox"/>	Favorece ambas <input type="checkbox"/>	Não favorece nenhuma <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Os dados de eficácia sugerem benefícios e os dados de segurança de curto prazo sugerem prejuízos mínimos. Mais estudos deverão ser realizados como parte da vigilância pós-comercialização.																								
	Qual é a qualidade geral dessas evidências para os resultados essenciais?	<table border="1"> <tr> <td colspan="6">Eficácia da intervenção</td> </tr> <tr> <td>Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/></td> <td>Muito baixa <input type="checkbox"/></td> <td>Baixa <input type="checkbox"/></td> <td>Moderada <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Alta <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Segurança da intervenção</td> </tr> <tr> <td>Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/></td> <td>Muito baixa <input type="checkbox"/></td> <td>Baixa <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Moderada <input type="checkbox"/></td> <td>Alta <input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </table>					Eficácia da intervenção						Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/>	Muito baixa <input type="checkbox"/>	Baixa <input type="checkbox"/>	Moderada <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>		Segurança da intervenção						Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/>	Muito baixa <input type="checkbox"/>	Baixa <input checked="" type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>		Consulte as respectivas tabelas GRADE.
Eficácia da intervenção																															
Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/>	Muito baixa <input type="checkbox"/>	Baixa <input type="checkbox"/>	Moderada <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>																											
Segurança da intervenção																															
Sem estudos incluídos <input type="checkbox"/>	Muito baixa <input type="checkbox"/>	Baixa <input checked="" type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>																											

VALORES E PREFERÊNCIAS	Qual é a certeza da importância relativa dos resultados desejáveis e indesejáveis?	Importante incerteza ou variabilidade <input type="checkbox"/>	Possivelmente importante incerteza ou variabilidade <input checked="" type="checkbox"/>	Provavelmente sem importante incerteza ou variabilidade <input type="checkbox"/>	Nenhuma incerteza ou variabilidade importante <input type="checkbox"/>	Sem resultados indesejáveis conhecidos <input type="checkbox"/>	Existente possivelmente uma incerteza importante relacionada ao peso conferido pela população alvo aos efeitos desejáveis e indesejáveis (ou seja, a proteção conferida pela vacina ponderada em relação aos sinais de segurança atualmente relatados, relacionados à vacinação contra a COVID-19.  Diferentes grupos populacionais podem ter opiniões diferentes sobre os pesos relativos atribuídos aos resultados desejáveis e indesejáveis	
	Valores e preferências da população alvo: Os efeitos desejáveis são grandes em relação aos indesejáveis?	Não <input type="checkbox"/>	Provavelmente não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Provavelmente sim <input checked="" type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	A evidência científica disponível sugere que a população-alvo provavelmente atribui mais peso aos efeitos desejáveis do que aos indesejáveis relacionados à vacinação contra a COVID-19.  As campanhas de informação direcionadas devem avaliar esse aspecto.
USO DE RECURSOS	Os recursos exigidos são pequenos?	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	A AZD1222 pode ser distribuída e armazenada usando a infraestrutura de cadeia de frio existente (a 2°-8° C), (9) e não requer capacidade de cadeia de ultra-frio. Além disso, como a AZD1222 pode ser fabricada com a capacidade de fabricação amplamente disponível em todo o mundo, (10) espera-se que seu preço seja inferior ao de outras vacinas contra a COVID-19 que utilizam plataformas de fabricação novas e menos disponíveis. Também se espera que os preços sejam mais baixos para a AZD1222 em comparação com muitas outras vacinas contra a COVID-19 devido ao compromisso do fornecedor de renunciar aos lucros. (11) No entanto, serão necessários recursos consideráveis para garantir a implementação de um programa de vacinação contra a COVID-19 especialmente tendo em vista: (i) que a vacinação contra a COVID-19 provavelmente será priorizada para as populações (por exemplo, profissionais de saúde, adultos mais idosos) sem que haja programas robustos de imunização preexistentes em muitos locais, e (ii) que a urgência da implantação da vacinação em todo o mundo pode precisar de recursos adicionais de pico para acelerar a implementação com prevenção de infecção adequada e procedimentos de controle no contexto da COVID-19. Os recursos necessários incluem recursos humanos, custos de vacinas, logística, planejamento e coordenação, treinamento, mobilização social e comunicações, e vigilância da segurança da imunização.		Estima-se que US\$ 15,9 bilhões sejam necessários para o pilar de vacinas (COVAX) do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT-A) para 2020–2021, quando a iniciativa visa entregar 2 bilhões de doses de vacina. Isso não inclui todos os custos de entrega em todos os países participantes da COVAX, os acordos de aquisição bilaterais ou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento fora da COVAX. (12)  O Banco Mundial aprovou uma janela financeira de até US\$ 12 bilhões para apoiar os países de baixa e média renda a comprar e distribuir a vacina. (13)

USO DE RECURSOS	Custo-efetividade	Não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>	Variável <input checked="" type="checkbox"/>	<p>Não foram realizadas análises formais de custo-efetividade globais, mas a evidência emergente indica que os benefícios, incluindo o impacto na recuperação da economia global, provavelmente superarão o custo da vacinação contra a COVID-19 em nível global.</p> <p>Não foi realizada nenhuma análise formal de custo-efetividade da AZD1222 em comparação com outras vacinas. Espera-se que a vacina AZD1222 seja menos cara do que muitas outras vacinas COVID-19 (ver subcritério anterior). A eficácia em nível individual contra a COVID-19 pode ser menor em comparação com algumas outras vacinas contra a COVID-19; mais dados são necessários para avaliar a eficácia contra outros desfechos (por exemplo, hospitalizações evitadas; ver Documento de referência). A capacidade de usar a AZD1222 na infraestrutura de rede de frio existente em todos os locais do país pode permitir uma cobertura mais alta em nível populacional.</p> <p>Devem ser realizadas análises de custo-efetividade em nível de país. O custo-efetividade da vacinação contra a COVID-19 pode variar de acordo com o país, dependendo da carga da COVID-19, das intervenções comparativas avaliadas, da perspectiva de análise e dos limites locais de custo-efetividade usados.</p>	<p>Estima-se que a economia global esteja perdendo US \$ 375 bilhões por mês devido à pandemia do coronavírus. Os países do G20 investiram aproximadamente US\$ 10 trilhões em estímulos econômicos domésticos para mitigar as consequências econômicas da redução da atividade empresarial e do desemprego devido à pandemia. As estimativas iniciais sugerem que a vacinação contra a COVID-19 fornecerá um valor econômico substancial em termos de custos de morbidade e mortalidade evitados e perdas de PIB evitadas. (12; 14-19)</p>
EQUIDADE	Qual seria o impacto nas desigualdades em saúde?	Aumentada <input type="checkbox"/>	Incerta <input type="checkbox"/>	Reduzida <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	<p>Equidade e considerações éticas são fundamentais. O SAGE produziu uma Estrutura de Valores, (21) que dá orientação sobre a distribuição justa de vacinas contra a COVID-19 com base em seis princípios éticos essenciais que devem orientar a distribuição. Se distribuídas de forma justa, as vacinas contra a COVID-19 podem ter um impacto considerável na redução das desigualdades em saúde.</p> <p>Os requisitos de armazenamento e distribuição da vacina AZD1222 são compartilhados com muitas outras vacinas atualmente em uso globalmente. Portanto, a capacidade da cadeia de frio da vacina existente, disponível em quase todos os países do mundo inteiro, poderia ser aproveitada para a distribuição de vacinas.</p>	<p>O nacionalismo das vacinas é visto como uma ameaça à redução das desigualdades em saúde, principalmente os países de alta renda que firmaram acordo bilaterais com os fabricantes. Isso levou ao estabelecimento do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT) e, dentro dele, ao mecanismo COVAX, que visa garantir o acesso equitativo às vacinas para os estados membros participantes. (22)</p>
ACEITABILIDADE	Qual opção é aceitável para as principais partes interessadas (por exemplo: ministérios da saúde, gestores de imunização)?	Intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Comparação <input type="checkbox"/>	Ambas <input type="checkbox"/>	Nenhuma <input type="checkbox"/>	<p>Incerto <input type="checkbox"/></p> <p>Não há evidências científicas disponíveis. Como a vacinação é uma ferramenta ansiosamente esperada para combater a COVID-19, presume-se que as principais partes interessadas, em especial os ministérios da saúde e os gestores de imunização, sejam fortemente a favor dela.</p> <p>Mas eles podem precisar convencer outros parceiros ou partes interessadas a apoiar a imunização contra a COVID-19.</p>	<p>O fato de 190 economias estarem participando da COVAX sugere uma aceitabilidade muito alta da vacinação contra a COVID-19 em geral, embora não necessariamente essa vacina em particular.</p>

<b>ACEITABILIDADE</b>	Qual opção é aceitável para o grupo-alvo?	Intervenção <input checked="" type="checkbox"/>	Comparação <input type="checkbox"/>	Ambas <input type="checkbox"/>	Nenhuma <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	A aceitabilidade da vacina contra a COVID-19 em geral varia entre (sub)grupos populacionais e pode estar correlacionada com o risco percebido representado pela doença. Em uma enquete global (19 países) sobre a taxa de aceitação na população geral de qualquer produto da vacina contra a COVID-19, 71,5% dos participantes relataram que teriam muita ou alguma probabilidade de tomar a vacina contra a COVID-19. As taxas de aceitação variaram de quase 55% a 87%. (23)  Foram lançadas enquetes, que avaliaram (periodicamente) a aceitação das vacinas (não específicas a um produto) em países selecionados. Essas enquetes confirmaram a aceitação geral da vacina, com variações entre os países. (24;25)			
	<b>PRATICABILIDADE</b>	É praticável implementar a intervenção?	Não <input type="checkbox"/>	Provavelmente não <input type="checkbox"/>	Incerto <input type="checkbox"/>	Provavelmente sim <input type="checkbox"/>	Sim <input checked="" type="checkbox"/>	Variável <input type="checkbox"/>	Presume-se que essa vacina seja facilmente implementável nos locais, inclusive em países de baixa e média renda, com a logística de vacinas e infraestrutura de distribuição existentes.  A administração da vacina a novos grupos-alvo atualmente não alcançados pelos programas nacionais de imunização pode ser um problema em certos locais.	
<b>EQUILÍBRIO DE CONSEQUÊNCIAS</b>	As consequências indesejáveis claramente suplantam as consequências desejáveis na maioria dos locais <input type="checkbox"/>		As consequências indesejáveis provavelmente suplantam as consequências desejáveis na maioria dos locais <input type="checkbox"/>		O equilíbrio entre consequências desejáveis e indesejáveis é bem equilibrado ou incerto <input type="checkbox"/>		As consequências desejáveis provavelmente suplantam as consequências indesejáveis na maioria dos locais <input checked="" type="checkbox"/>		As consequências desejáveis claramente suplantam as consequências indesejáveis na maioria dos locais <input type="checkbox"/>	
	<b>TIPO DE RECOMENDAÇÃO</b>			Recomendamos a intervenção <input type="checkbox"/>			Sugerimos cogitar a recomendação da intervenção <input type="checkbox"/> Somente no contexto de pesquisa rigorosa <input checked="" type="checkbox"/> Apenas com monitoramento e avaliação direcionados <input checked="" type="checkbox"/> Apenas em contextos específicos ou (sub) populações específicas		Recomendamos a comparação <input type="checkbox"/>	



RECOMENDAÇÃO (TEXTO)	<b>Pessoas com comorbidades</b> Certas comorbidades foram identificadas como passíveis de aumentar o risco de doença COVID-19 grave e morte. Os estudos clínicos de fase 3 demonstraram que a vacina tem perfis de segurança e eficácia semelhantes em pessoas com várias condições médicas subjacentes, incluindo aquelas que as colocam em risco aumentado de COVID-19 grave. As comorbidades estudadas nos estudos clínicos de fase 3 incluíram obesidade; doença cardiovascular; doenças respiratórias e diabetes. A vacinação é recomendada para pessoas com comorbidades que foram identificadas como passíveis de aumentar o risco de COVID 19 grave.
	<b>Pessoas imunocomprometidas</b> As pessoas imunocomprometidas correm maior risco de COVID-19 grave. Os dados disponíveis são atualmente insuficientes para avaliar a eficácia da vacina ou os riscos associados à vacina em pessoas gravemente imunocomprometidas. É possível que a resposta imune à vacina seja reduzida, o que pode alterar sua eficácia. Nesse ínterim, dado que a vacina não é um vírus vivo, as pessoas imunocomprometidas que fazem parte de um grupo recomendado para vacinação podem ser vacinadas. Devem ser fornecidas informações e, quando possível, aconselhamento sobre a segurança da vacina e perfis de eficácia em pessoas imunocomprometidas para orientar a avaliação individual de risco-benefício.
	<b>Gestantes</b> As gestantes correm maior risco de COVID-19 grave em comparação com mulheres em idade reprodutiva que não estejam grávidas, e a COVID-19 tem sido associada a um risco aumentado de parto prematuro. Os dados disponíveis sobre a vacinação de gestantes com AZD1222 são insuficientes para avaliar a eficácia da vacina ou os riscos associados à vacina na gravidez. No entanto, deve-se notar que a AZD1222 é uma vacina não replicante. Estão em andamento estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento animal (DART). Com base nos resultados das descobertas preliminares, nenhum dano é esperado no desenvolvimento do feto. Mais estudos estão planejados em gestantes nos próximos meses, incluindo um subestudo de gravidez e um registro de gravidez. Conforme os dados desses estudos se tornarem disponíveis, as recomendações sobre vacinação serão atualizadas em conformidade a eles. Nesse ínterim, as gestantes só devem receber a AZD 1222 se o benefício da vacinação para elas superar os riscos potenciais da vacina, tais como em gestantes que são profissionais de saúde com alto risco de exposição e em gestantes com comorbidades que já as colocam em um grupo de alto risco para COVID-19 grave. Devem ser fornecidas informações e, se possível, aconselhamento sobre a falta de dados de segurança e eficácia para gestantes. A OMS não recomenda teste de gravidez antes da vacinação. A OMS não recomenda adiar a gravidez por causa da vacinação.
	<b>Mulheres lactantes</b> A amamentação oferece benefícios substanciais à saúde para mulheres que amamentam e seus filhos amamentados. Prevê-se que a eficácia da vacina seja semelhante nas mulheres que amamentam em relação a outros adultos. Não se sabe se a AZD1222 é excretada no leite humano. Como a vacina AZD1222 não se reproduz, é improvável que represente um risco para a criança que é amamentada. Com base nessas considerações, uma mulher lactante que faça parte de um grupo recomendado para vacinação como, por exemplo, o de profissionais de saúde, devem receber vacinação em bases equivalentes. A OMS não recomenda a interrupção da amamentação após a vacinação.
	<b>Pessoas com HIV</b> As pessoas com HIV podem ter maior risco de COVID-19 grave. Não foram incluídas pessoas com HIV nas análises primárias dos estudos de fase 3, e aguardam-se dados de segurança em um subgrupo de indivíduos HIV positivos. Os dados sobre a administração da vacina são atualmente insuficientes para permitir uma avaliação da eficácia ou segurança da vacina para pessoas com HIV. É possível que a resposta imune à vacina seja reduzida, o que pode alterar sua eficácia. Nesse ínterim, dado que a vacina não é um vírus vivo, as pessoas com HIV que fazem parte de um grupo recomendado para vacinação podem ser vacinadas. Devem ser fornecidas informações e, quando possível, aconselhamento para orientar a avaliação individual de risco-benefício. Não é necessário realizar exames para infecção pelo HIV antes da administração da vacina.
CONSIDERAÇÕES PARA A IMPLEMENTAÇÃO	<b>Pessoas com doenças autoimunes</b> Atualmente, não há dados disponíveis sobre a segurança e eficácia da AZD1222 em pessoas com doenças autoimunes. As pessoas com doenças autoimunes que não tenham contraindicações à vacinação podem ser vacinadas.
	Antes da implementação, os países devem levar em consideração se têm capacidade adequada de logística e de cadeia de frio para garantir a distribuição e a administração da vacina de acordo com os requisitos mencionados. Nos países onde várias partes interessadas na imunização têm um papel crucial na distribuição da vacina, serão necessárias informações e discussão aberta antes que a vacina seja distribuída.

A OMS recomenda as seguintes atividades e pesquisas de monitoramento pós-autorização.

- Vigilância e monitoramento de segurança:
  - eventos adversos graves, anafilaxia e outras reações alérgicas graves, paralisia facial, mielite transversa, casos de síndrome inflamatória multissistêmica após vacinação, casos de COVID-19 após vacinação que resultem em hospitalização ou morte;
  - taxas esperadas de EAIE, desfechos maternos e neonatais e mortalidade em grupos priorizados para vacinação.
- Efetividade da vacina:
  - efetividade da vacina em idosos;
  - efetividade da vacina em relação ao intervalo entre a primeira e a segunda dose;
  - efetividade da vacina em relação a novas variantes do vírus;
  - efetividade da vacina ao longo do tempo e se a proteção pode ser prolongada por doses de reforço;
  - estudos de reforço com vacinas heterólogas;
  - estudos para demonstrar se essa vacina reduz a transmissão do SARS-CoV-2 e a excreção viral;
  - avaliação e relatório de infecções recorrentes pós-vacinação e dados de sequenciamento do vírus;
  - estudos comparativos com outras vacinas sobre a extensão e a duração da imunidade usando estudos de neutralização padronizada, células T e imunidade da mucosa.
- Subpopulações:
  - estudos prospectivos sobre a segurança da vacina AZD1222 em gestantes e lactantes;
  - estudos clínicos randomizados sobre eficácia e segurança da vacinação em pessoas com menos de 18 anos;
  - dados de segurança sobre vacinação em pessoas imunocomprometidas, incluindo pessoas com HIV e pessoas com doenças autoimunes.
- Logística da vacinação:
  - estudos de imunogenicidade e segurança da coadministração com outras vacinas, incluindo a vacina pneumocócica e a vacina contra gripe, em adultos e idosos;
  - segurança, imunogenicidade e impacto de uma segunda dose adiada, conforme atualmente implementado por alguns países;
  - estudos de intercambialidade e “mix and match” dentro e entre as plataformas de vacinas contra a COVID-19;
  - estabilidade da vacina em condições alternativas de distribuição e armazenamento de cadeia de frio.
- Variantes do vírus
- vigilância global da evolução do vírus e do impacto das variantes do vírus na efetividade da vacina para apoiar a atualização das vacinas;
- uso de modelos para determinar os prós e contras no uso de vacinas com efetividade reduzida contra variantes emergentes;
- estudos de reforços com formulações atualizadas da vacina.

### **Lista de referência de anexos**

1. Single Dose Administration, And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity and Efficacy Of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine. ([https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3777268](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3777268), acesso em 3 de fevereiro de 2021).
2. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet 2020 Aug 15;396(10249):467-78.
3. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2021 Dec 19;396(10267):1979-93.
4. Public Assessment Report. Authorisation for Temporary Supply. COVID-19 Vaccine AstraZeneca, solution for injection in multidose container COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). ([https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/949772/UKPAR\\_COVID\\_19\\_Vaccine\\_AstraZeneca\\_05.01.2021.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949772/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_05.01.2021.pdf), acesso em 5 de fevereiro de 2021).
5. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19- ([www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19](http://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19), acesso em 31 de janeiro de 2021).
6. Interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. ([www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1), acesso em 31 de janeiro de 2021).
7. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. Nat Med 2020 Dec 17.
8. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. Nat Med 2020 Dec 17.
9. COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Product Information as approved by the CHMP on 29 January 2021, pending endorsement by the European Commission. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf), acesso em 1 de fevereiro de 2021).
10. “Pushing boundaries to deliver COVID-19 vaccine across the Globe”. ([www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/technologies/pushing-boundaries-to-deliver-covid-19-vaccine-across-the-globe.html](http://www.astrazeneca.com/what-science-can-do/topics/technologies/pushing-boundaries-to-deliver-covid-19-vaccine-across-the-globe.html), acesso em 31 de janeiro de 2021).
11. “AstraZeneca takes next steps towards broad and equitable access to Oxford University’s COVID-19 vaccine.” 4 June 2020. ([www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-takes-next-steps-towards-broad-and-equitable-access-to-oxford-universitys-covid-19-vaccine.html](http://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-takes-next-steps-towards-broad-and-equitable-access-to-oxford-universitys-covid-19-vaccine.html), acesso em 31 de janeiro de 2021).
12. ACT Accelerator: An economic investment case & financing requirements. ([www.who.int/publications/i/item/an-economic-investment-case-financing-requirements](http://www.who.int/publications/i/item/an-economic-investment-case-financing-requirements), acesso em 13 de dezembro de 2020).
13. World Bank (2020) COVID-19 Strategic Preparedness and Response Program (SPRP) using the Multiphase Programmatic Approach (MPA) Project : Additional Financing (English). Washington, D.C. : World Bank Group. (<http://documents.worldbank.org/curated/en/882781602861047266/World-COVID-19-Strategic-Preparedness-and-Response-Program-SPRP-using-the-Multiphase-Programmatic-Approach-MPA-Project-Additional-Financing>, acesso em 21 de dezembro de 2020).

14. Cutler DM, Summers LH. The COVID-19 Pandemic and the \$16 Trillion Virus. JAMA 2020 Oct 20;324(15):1495-6.
15. Sandmann FG, White PJ, Ramsay M, Jit M. Optimising benefits of testing key workers for infection with SARS-CoV-2: A mathematical modelling analysis. Clin Infect Dis 2020 Jul 8.
16. Eurasia Group. 2020. Ending the COVID-19 Pandemic: The Need for a Global Approach. New York: Eurasia Group. ([www.who.int/publications/m/item/ending-the-covid-19-pandemic-the-need-for-a-global-approach](http://www.who.int/publications/m/item/ending-the-covid-19-pandemic-the-need-for-a-global-approach), acesso em 13 de dezembro de 2020).
17. Hafner, Marco et al. 2020. COVID-19 and the cost of vaccine nationalism. Cambridge, UK: RAND Europe. ([www.rand.org/t/RRR769-1](http://www.rand.org/t/RRR769-1), acesso em 13 de dezembro de 2020) .
18. International Monetary Fund. 2020. World Economic Outlook: A Long and Difficult Ascent. Washington, DC: October 2020. ([www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/2020/09/30/world-economic-outlook-october-2020#Full%20Report%20and%20Executive%20Summary](http://www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/2020/09/30/world-economic-outlook-october-2020#Full%20Report%20and%20Executive%20Summary), acesso em 13 de novembro de 2020) .
19. Bartsch SM, O'Shea KJ, Ferguson MC, Bottazzi ME, Wedlock PT, Strych U, et al. Vaccine Efficacy Needed for a COVID-19 Coronavirus Vaccine to Prevent or Stop an Epidemic as the Sole Intervention. Am J Prev Med 2020 Oct;59(4):493-503.
20. Cakmakli C, Demiralp S, Kalemli-Ozcan, Yesiltas S, Yildirim M. (2021) The Economic Case for Global Vaccinations: An Epidemiological Model with International Production Networks. Paris: International Chamber of Commerce. (<https://iccwbo.org/publication/the-economic-case-for-global-vaccinations/>, acesso em 1 de fevereiro de 2021). 2021.
21. WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination. [www.who.int/publications/i/item/who-sage-values-framework-for-the-allocation-and-prioritization-of-covid-19-vaccination](http://www.who.int/publications/i/item/who-sage-values-framework-for-the-allocation-and-prioritization-of-covid-19-vaccination). 11-23-2020.
22. ACT Accelerator and COVAX facility. [www.who.int/initiatives/act-accelerator](http://www.who.int/initiatives/act-accelerator). 11-23-2020.
23. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, Gostin LO, Larson HJ, Rabin K, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine.
24. YouGov. (<https://yougov.co.uk/>, acesso em 31 de janeiro de 2021). 2021.
25. Global Attitudes on COVID-19 vaccine. Ipsos survey. ([www.ipsos.com/en/global-attitudes-covid-19-vaccine-december-2020](http://www.ipsos.com/en/global-attitudes-covid-19-vaccine-december-2020), acesso em 31 de janeiro de 2021). 2021.
26. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ 2020 May 22;369:m1985.