

Documento de referência sobre a vacina inativada Sinovac-CoronaVac contra COVID-19

Documento de referência para as recomendações provisórias da OMS para o uso da vacina inativada contra COVID-19, CoronaVac, desenvolvida pela Sinovac

24 de maio de 2021



OPAS

Observação: este documento de referência foi desenvolvido para orientar o processo inicial de formulação de recomendações. Não será atualizado regularmente, as mais recentes tabelas Grade e ETR podem ser obtidas aqui: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Sinovac-CoronaVac-GRADE-ETR>

Sumario

Retrospectiva.....	3
Contexto.....	3
Características da vacina Sinovac-CoronaVac contra COVID-19	3
Composição.....	4
Estabilidade.....	4
Validade.....	4
Descrição de produto do medicamento.....	4
Recipiente.....	4
Farmacocinética.....	4
Estudos pré-clínicos.....	4
Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento.....	4
Imunogenicidade.....	5
Estudos clínicos.....	5
Estudos de imunogenicidade em seres humanos.....	8
Eficácia.....	11
Segurança.....	18
Considerações especiais.....	23
Experiência pós-licenciamento.....	24
Plano de gestão de riscos.....	24
Monitoramento de segurança pós-licenciamento.....	25
Efetividade da vacina.....	26
Brasil.....	26
Chile.....	26
Referências.....	30

Retrospectiva

Este documento de referência foi preparado pelo Grupo de Trabalho sobre vacinas contra COVID-19 do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) para orientar as discussões do SAGE em sua reunião do dia 29 de abril de 2021, o que resultou na promulgação das recomendações provisórias da OMS para o uso da vacina inativada contra COVID-19, CoronaVac, desenvolvida pela Sinovac. É baseado em dados publicados, em dados enviados para a lista de uso de emergência da OMS e em informações diretas compartilhadas pela empresa. A data limite para as informações incluídas foi 29 de abril de 2021.

As recomendações e os anexos do documento de referência estão disponíveis na página da Internet do SAGE sobre COVID-19: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

Foram coletadas declarações de interesses de todos os colaboradores externos, as quais foram avaliadas quanto a quaisquer conflitos de interesse. Os sumários dos interesses relatados podem ser encontrados na [página da internet da reunião do SAGE](#) e na [página do Grupo de Trabalho sobre Covid-19 do SAGE](#).

Contexto

As vacinas virais inativadas têm sido usadas com sucesso em programas de imunização há décadas. Por não conterem vírus replicantes, elas costumam ser uma classe de produto preferida para populações especiais, como gestantes e pessoas imunocomprometidas. As vacinas inativadas frequentemente precisam ser administradas em doses múltiplas, sendo frequentemente necessária uma dose de reforço para manter a imunidade.

Estão sendo desenvolvidas vacinas inativadas contra o SARS-CoV-2 por vários fabricantes de vacinas (1). A vacina inativada contra COVID-19 Sinovac-CoronaVac foi desenvolvida pela Sinovac. A Sinovac-CoronaVac foi autorizada como uma vacina de duas doses (3 µ por dose de 0,5 ml) para indivíduos com 18 anos ou mais. A indicação proposta para a lista de uso de emergência (EUL) foi um esquema de duas doses com um intervalo preferencial de 14-28 dias entre as doses. A Sinovac-CoronaVac recebeu autorização condicional de comercialização pela Administração Nacional de Produtos Médicos (NMPA) da China em 30 de dezembro de 2020 e, desde então, recebeu autorização de emergência em 32 países ou jurisdições (até o momento em que este documento estava sendo redigido). Em 21 de abril de 2021, mais de 260 milhões de doses foram distribuídas ao público na China e em outros lugares, e mais de 160 milhões de pessoas foram vacinadas. A vacina está atualmente sendo avaliada em vários ensaios e está licenciada sob autorizações de uso de emergência em vários países e territórios (2):

- Aprovação condicional: China
- Uso de emergência: Argélia, Benin, Botswana, Brasil, Camboja, Chile, China (Região Administrativa Especial de Hong Kong), Colômbia, Djibouti, Dominica, Equador, El Salvador, Gabão, Geórgia, Guiné, Guiana, Indonésia, Malásia, México, Marrocos, Myanmar, Paquistão, Paraguai, Filipinas, Tailândia, Togo, Tunísia, Turquia, Ucrânia, Uruguai, Zimbábue.

Todas as indicações autorizadas são para indivíduos com 18 anos ou mais, com exceção da Colômbia, El Salvador, Tailândia e Tunísia (18-59 anos) e Uruguai (18-70 anos).

As informações a seguir são provenientes de informações do produto fornecidas no contexto do Processo de Listagem de Uso de Emergência da OMS, das respostas do Sinovac a perguntas do Grupo de Trabalho do SAGE, de artigos publicados e em preprint e de outras fontes. A Sinovac deu permissão para que os dados não publicados do processo de EUL fossem divulgados ao público neste documento de referência.

Características da vacina Sinovac-CoronaVac contra COVID-19

A Sinovac-CoronaVac é uma vacina baseada na cepa CZ02, inativada com β-propiolactona com adjuvante de hidróxido de alumínio, cultivada em células Vero. Essa cepa do SARS-CoV-2 foi isolada do lavado broncoalveolar de um paciente hospitalizado e está intimamente relacionada à cepa 2019-nCoV-BetaCoV Wuhan/WIV04/2019 (3).

Composição

O produto final da vacina em cada dose de 0,5 ml é composto por 3 µg do vírus SARS-CoV-2 inativado. Os excipientes são hidróxido de alumínio, hidrogenofosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis (4). A vacina não contém conservantes.

Nenhum dos excipientes é de origem animal ou humana. Os excipientes estão bem estabelecidos para uso em produtos farmacêuticos.

Estabilidade

Dos nove lotes de produtos acabados, três concluíram a observação de estabilidade de longo prazo por seis meses; nenhuma mudança significativa foi encontrada em nenhum dos itens do teste (4). Os outros seis lotes completaram a observação de estabilidade de longo prazo por três meses; o conteúdo de antígeno de cada lote de produto acabado de Sinovac-CoronaVac não diminuiu significativamente após a dissociação.

Validade

De acordo com os resultados de um estudo de estabilidade acelerado, o período de validade da vacina foi provisoriamente determinado pela National Medical Products Administration (NMPA) da China como sendo de 2 anos a 2°C-8°C, e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como sendo de 1 ano a 2°C-8°C (4). Cada lote de produto acabado da Sinovac-CoronaVac continuará a ser monitorado de acordo com o plano de estudo de estabilidade.

Descrição de produto do medicamento

A forma de dosagem da vacina é a de líquido injetável. A Sinovac-CoronaVac é uma suspensão branca leitosa. Pode-se formar precipitado estratificado, que pode ser disperso por agitação. Nenhum aglomerado deve ser encontrado ao sacudir. A vacina está disponível em frascos de dose única ou seringas pré-cheias.

Recipiente

Cada frasco ou seringa pré-cheia é embalado em uma única caixa.

Farmacocinética

Como nem o sistema de implantação nem o adjuvante usado no desenvolvimento ou na formulação final da Sinovac-CoronaVac são novos, não foram realizados estudos farmacocinéticos em humanos.

Estudos pré-clínicos

Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

A vacina foi injetada por via intramuscular em 336 ratos Sprague-Dawley em doses de 1,5 µg e 6 µg durante o período anterior ao acasalamento até o parto do filhote (4). Os machos foram vacinados antes do acasalamento nos dias 1, 8, 15 e 28, e as fêmeas foram vacinadas antes do acasalamento nos dias 1, 8 e 15, respectivamente. O acasalamento ocorreu uma semana após a última administração aos ratos machos. As ratas também foram vacinadas no dia 6 de gestação e no dia 7 pós-natal. As cesarianas foram realizadas em metade das gestantes no 20º dia de gestação para observação do embrião; as outras fêmeas deram à luz e amamentaram seus filhotes até o final do período de lactação. Nenhum efeito adverso significativo foi observado no crescimento ou na fertilidade das taxas parentais de fêmeas e machos, ou na gestação e lactação em ratas. Nenhuma toxicidade de desenvolvimento e teratogenicidade foi observada em embriões e fetos, e nenhum efeito no crescimento e desenvolvimento de filhotes F1 foi observado. O nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) da vacina sobre a fertilidade de ratos progenitores machos e fêmeas, sobre a gravidez e lactação de ratas parentais, sobre a toxicidade do desenvolvimento embriofetal e teratogenicidade e sobre desenvolvimento físico e reflexo da prole F1 foi de 6 µg.

Imunogenicidade

Seguindo a orientação do NMPA para a avaliação de segurança (estudos não clínicos) de produtos farmacêuticos, foram concluídos os seguintes estudos não clínicos da Sinovac-CoronaVac: estudo de imunogenicidade e estudos de exposição de vírus para determinar a possível dosagem e o calendário da vacina, como evidência de aplicação clínica e evidência preliminar de eficácia; avaliação geral de segurança, incluindo toxicidade de dose única, toxicidade de dose repetida, anafilaxia sistêmica ativa, tolerância local e estudos de toxicidade reprodutiva, projetados para avaliar a eficácia e segurança da vacina contra COVID-19 e fornecer evidências de apoio para o desenvolvimento de estudos clínicos.

A imunogenicidade da Sinovac-CoronaVac foi avaliada em camundongos BALB/c que receberam duas doses de 0, 1,5, 3 ou 6 µg em um esquema de 0/7 dias (3). Nenhum efeito adverso ou inflamação foi observado. A imunogenicidade e a eficácia protetora foram avaliadas em macacos Rhesus. Os animais foram imunizados em um esquema de 3 doses em 0/7/14 dias, com 3 ou 6 µg de vacina, placebo (adjuvante) ou soro fisiológico. A vacina foi imunogênica em ambas as doses. No dia 22 (uma semana após a terceira vacinação), 10⁶ TCID₅₀ de SARS-CoV-2 CN1 foi inoculado por via intratraqueal nos pulmões dos macacos. Por 3-7 dias após a inoculação, todos os animais controle exibiram uma alta carga (10⁴ a 10⁶/ml) de RNA genômico viral na faringe, no reto e no pulmão, bem como pneumonia intersticial grave. Todos os animais vacinados apresentaram alterações histopatológicas leves e focais em alguns lobos pulmonares. O RNA viral foi detectado nos animais vacinados, mas no dia 7 após a inoculação todos os quatro macacos que receberam a alta dose não tinham carga viral detectável na faringe, no reto ou no pulmão. Embora o RNA viral tenha sido detectado em mais animais do grupo de dose mais baixa, a carga foi aproximadamente 95% menor do que a observada no grupo que recebeu soro fisiológico. Não houve evidência de aumento dependente de anticorpos com o intervalo de tempo limitado entre a vacinação e a exposição.

Estudos clínicos

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

Tabela 1. Visão geral dos estudos clínicos da Sinovac-CoronaVac (em 4 de março de 2021)^a

Nome do estudo Registro do estudo	Patrocinador	Fase (desfecho primário)	Localização regiões)	Nº de participantes Faixas etárias elegíveis	Esquemas de dosagem	Situação do estudo
Corona-01 NCT04352608	Sinovac Research and Development Co., Ltd.	Fase 1: (segurança e imunogenicidade)	China	Fase 1: 144 participantes saudáveis de 18 a 59 anos	esquema de 2 doses, esquema de 0/14 ou 0/28 dias. Dose média: 3 µg por dose de 0,5 ml Dose alta: 6 µg por dose de 0,5 ml	Concluído
				Fase 2: 600 participantes saudáveis de 18-59 anos	2 ou 3 doses, esquema de 0/14, 0/28 ou 0/28/56 dias dose média: 3 µg por dose de 0,5 ml dose alta: 6 µg por dose de 0,5 ml	
Corona-02 PRO-nCOV-1002 NCT04383574	Sinovac Research and Development Co., Ltd.	Fase 1: (segurança e imunogenicidade)	China	Fase 1: 72 participantes saudáveis de ≥ 60 anos	esquema de 2 doses em 0/28 dias Dose média: 3 µg por dose de 0,5 ml Dose alta: 6 µg por dose de 0,5 ml	Concluído
				Fase 2: 350 participantes saudáveis de ≥ 60 anos	esquema de 2 dose sem 0/28 dias dose baixa: 1,5 µg por dose de 0,5 ml dose média: 3 µg por dose de 0,5 ml dose alta: 6 µg por dose de 0,5 ml	
Corona-03 PRO-nCOV-1003 NCT04551547	Sinovac Research and Development Co., Ltd.	Fase 1: (segurança e imunogenicidade)	China	522 participantes saudáveis de 3-17 anos	esquema de 2 doses em 0/28 dias dose baixa: 1,5 µg por dose de 0,5 ml dose média: 3 µg por dose de 0,5 ml	Resultados Pendentes
Corona-04 PRO-nCOV-3001 NCT04617483	Sinovac Research and Development Co., Ltd.	Fase 3 (immunobridge para lote comercial e immunobridge para idosos; braço único)	China	1.040 participantes saudáveis ≥ 18 anos 25% dos participantes ≥ 60 anos	esquema de 2 doses em 0/14 dias 3 µg por dose de 0,5 ml	Concluído
PROFISCOV NCT04456595	Instituto Butantã	Fase 3 (eficácia e segurança da vacina)	Brasil	12.688 indivíduos saudáveis ≥ 18 anos, profissionais de saúde que tratam de pacientes com COVID-19	esquema de 2 doses em 0/14 dias 3 µg por dose de 0,5 ml	Resultados provisórios disponíveis
CoV2 -0320 NCT04508075	PT Bio Farma	Fase 3 (eficácia da vacina e consistência lote a lote)	Indonésia	1.620 participantes saudáveis de 18-59 anos	esquema de 2 doses em 0/14 dias 3 µg por dose de 0,5 ml	Resultados provisórios disponíveis
9026-ASI NCT04582344	Institutos de Saúde da Turquia	Fase 3 (eficácia da vacina)	Turquia	13.000 indivíduos saudáveis de 18-59 anos Primeira coorte: profissionais de saúde em grupo de alto risco (K-1) Segunda coorte: pessoas em risco normal (K-2)	esquema de 2 doses em 0/14 dias 3 µg por dose de 0,5 ml	Resultados divulgados disponíveis

^a Os estudos foram ensaios clínicos randomizados, a menos que indicado de outra forma.

Nome do estudo Registro do estudo	Patrocinador	Fase (desfecho primário)	Localização regiões)	Nº de participantes Faixas etárias elegíveis	Esquemas de dosagem	Situação do estudo
CoronaVac3CL NCT04651790	Pontificia Universidad Catolica de Chile	Fase 3 (segurança e imunogenicidade, comparando 2 esquemas)	Chile	2.300 participantes saudáveis ≥ 18 anos 40% dos participantes ≥ 60 anos	esquema de 2 doses em 0/14 e 0/28 dias 3 µg por dose de 0,5 ml	Resultados provisórios disponíveis
COV-04-IB NCT04747821	Instituto Butantã	Fase 4 (efetividade da vacina, rótulo aberto, escalonado e randomizado em clusters)	Brasil	30.000 indivíduos saudáveis ≥ 18 anos	esquema de 2 doses em 0/28 dias 3 µg por dose de 0,5 ml	Ativo, não recrutando
NCT04756830	Instituto D'Or de Pesquisa e Educação	Fase 4 (atribuição de grupo único, rótulo aberto, segurança e imunogenicidade)	Brasil	1.200 participantes saudáveis ≥ 18 anos	esquema de 2 doses em 0/14 dias 3 µg por dose de 0,5 ml	Ainda sem recrutamento
NCT04754698	Hospital Geral da Universidade de São Paulo	Fase 4 (atribuição de grupo único, rótulo aberto, imunogenicidade)	Brasil	2.067 participantes, pessoas com doenças reumáticas, pessoas com HIV/AIDS e controles saudáveis ≥ 18 anos	esquema de 2 doses em 0/21-28 dias 3 µg por dose de 0,5 ml	Recrutamento
CHEMOCOVCAC NCT04765215	Universidade Namik Kemal	Fase 4 (atribuição de grupo único, rótulo aberto, imunogenicidade)	Turquia	291 pacientes com câncer de mama ou de pulmão que recebem quimioterapia ativa e controles saudáveis 18-90 anos	esquema de 2 doses 3 µg por dose de 0,5 ml	Ainda sem recrutamento
NCT04751721 500 mL	Universidade Izmir Bakircay	Fase 4 (atribuição de grupo único, rótulo aberto, estresse oxidativo)	Turquia	40 participantes saudáveis de 35-65 anos (estudos diferentes para mulheres e homens)	esquema de 2 doses em 0/24 dias 3 µg por dose de 0,5 ml	Ainda sem recrutamento
NCT04775069	Humanity & Health Medical Group Limited	Fase 4 (atribuição de grupo único, rótulo aberto, Sinovac-CoronaVac, BNT162b2 e AZD1222)	China (Hong Kong SAR)	900 participantes com doença hepática crônica ≥ 18 anos	esquema de 2 doses em 0/28 dias 3 µg por dose de 0,5 ml	Ainda sem recrutamento

Durante o desenvolvimento clínico inicial, foi realizado um trabalho para avaliar um esquema de emergência em 0/14 dias e um esquema de rotina em 0/28 dias, o primeiro dos quais foi levado adiante em ensaios de eficácia. O pacote de dados clínicos, disponível em 21 de abril de 2021, consiste em avaliações de segurança e imunogenicidade em três ensaios na China (participantes ≥ 18 anos de idade), de segurança e eficácia em um ensaio de fase 3 em profissionais de saúde que tratam de pacientes com COVID-19 no Brasil (imunogenicidade pendente), de segurança, imunogenicidade e eficácia em um estudo de fase 3 na Indonésia, de segurança e imunogenicidade em um estudo de fase 3 no Chile, e de resultados de eficácia em um estudo de fase 3 na Turquia (Tabela 1, Apêndice 1). Um ensaio de fase 1/2 de segurança e imunogenicidade pediátrica está em andamento na China. Duas avaliações de efetividade da vacina foram relatadas no Brasil e no Chile, e um grande ensaio clínico de fase 4 escalonado e randomizado em clusters sobre a efetividade da vacina está em andamento no Brasil. Outros estudos clínicos que avaliam a segurança/imunogenicidade em populações especiais, como pessoas com HIV/AIDS, doença reumática, doença hepática crônica e câncer de mama e de pulmão que recebem quimioterapia ativa (Tabela 1).

O número de participantes do ensaio que receberam pelo menos uma dose de Sinovac-CoronaVac e contribuíram para as análises de segurança, imunogenicidade e eficácia são mostrados na Tabela 2, estratificados por idade e se a vacina administrada era da dose e esquema autorizados (em 0/14-28 dias) ou de dose ou esquema alternativo.

Tabela 2. Número de participantes de ensaios que receberam pelo menos uma dose da Sinovac-CoronaVac e estão incluídos no banco de dados clínico disponível em 21 de abril de 2021 (de estudos do Brasil, Chile, China, Indonésia e Turquia)

	Faixa etária (anos)	Dose/esquema autorizado	Dose/esquema alternativo	Total por idade	Total todas as idades
Segurança	18-59	7.603	288	7.891	8.840
	≥ 60	726	223	949	
Imunogenicidade	18-59	1.589	288	1.987	2.608
	≥ 60	398	223	621	
Eficácia	18-59	12.098	0	12.098	12.310
	≥ 60	212	0	212	

Estudos de imunogenicidade em seres humanos

Os ensaios clínicos demonstraram que a Sinovac-CoronaVac é imunogênica tanto em adultos de 18-59 anos quanto em adultos mais idosos ≥ 60 anos. As indicações iniciais são de que os títulos diminuem três meses após a segunda dose. Os títulos médios geométricos (GMTs) de diferentes estudos precisam ser interpretados no contexto dos diferentes laboratórios que realizam os ensaios de neutralização, do esquema de vacinação (em 0/14 ou 0/28 dias) e do número de dias após a vacinação em que os soros foram coletados.

Estão disponíveis dados de imunogenicidade de dois estudos clínicos da China: Corona-01 (4, 5), um estudo de fase 1/2 em indivíduos com idade entre 18-59 anos, e Corona-02 (4, 6), um estudo de fase 1/2 em indivíduos ≥ 60 anos de idade. Também estão disponíveis dados do Corona-04 (4), um estudo de imunobridging de fase 3 em adultos mais jovens e mais idosos, o relatório de estudo clínico de um estudo de fase 3 realizado na Indonésia (7) e uma análise preliminar de um estudo de fase 3 realizado no Chile (8). Os resultados da imunogenicidade, baseados em anticorpos neutralizantes, são apresentados aqui.

Há dados disponíveis até 28 dias após a segunda dose para a maioria dos esquemas e faixas etárias, e por três meses após a segunda dose na Indonésia. Em todas as faixas etárias e estudos, a proteção/conversão sorológica foi alta, embora os GMTs neutralizantes variassem.

O Corona-01 foi um ensaio clínico de fase 1/2, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, envolvendo indivíduos saudáveis com resultado negativo para anticorpos contra o SARS-CoV-2 e reação em cadeia polimerizada (PCR), com idade entre 18-59 anos. (4, 5) Um total de 144 adultos saudáveis foi inscrito na fase 1, que avaliou duas doses (3 µg e 6 µg) e dois esquemas de vacinação (um esquema de vacinação de emergência (em 0/14 dias) e um esquema de vacinação de rotina (em 0/28 dias). Os indivíduos foram randomizados 2:1 para receber Sinovac-CoronaVac ou placebo. O desfecho primário da fase 1 foi a incidência de reações adversas após a vacinação, com a imunogenicidade como desfecho secundário. A fase 2 envolveu 600 adultos saudáveis e avaliou dois esquemas de emergência (em 0/14 e 0/14/42 dias), dois esquemas de rotina (em 0/28 e 0/28/56 dias) e duas doses. Para cada esquema de vacinação, os participantes foram randomizados 2:2:1 para receber 3 µg, 6 µg ou placebo. Os desfechos primários da fase 2 foram a taxa de soroconversão do anticorpo neutralizante 14 dias (esquema de emergência) ou 28 dias (esquema de rotina) após a segunda vacinação e a incidência de reações adversas após cada vacinação.

Para o esquema de emergência (em 0/14 dias), no pequeno estudo de fase 1 com 24 participantes com idade entre 18-58 anos que receberam 3 µg, a soropositividade atingiu o pico 14 dias após a vacinação em 46% (IC 95% 26-67) dos participantes; no estudo de fase 2 com 118 participantes da mesma faixa etária, a soropositividade foi de 92% (IC 95% 86-97) no mesmo dia (Tabela 3). (4, 5) Os títulos de anticorpos neutralizantes também foram significativamente maiores no ensaio de fase 2 (28, IC 95% 23-34) em comparação com um pequeno ensaio de fase 1 (6, IC 95% 4-9).

Para o esquema de rotina (em 0/28 dias), a soropositividade atingiu o pico 28 dias após a segunda dose, atingindo 83% (IC 95% 62-95) em estudo de fase 1 e 97% (IC 95% 93-100) em estudo de fase 2 (Tabela 3) (4). Os títulos de anticorpos neutralizantes foram comparáveis aos observados no esquema de emergência. Com exceção dos resultados do pequeno estudo de fase 1 em participantes vacinados em 0/14 dias, a imunogenicidade foi comparável entre os esquemas. É reconhecido que relativamente poucos participantes foram vacinados com a dose autorizada.

O ensaio de fase 3 realizado na Indonésia, que foi um ensaio de consistência lote a lote da dose autorizada e também avaliou a eficácia, forneceu resultados provisórios de imunogenicidade de longo prazo em cerca de 400 de indivíduos vacinados com a Sinovac-CoronaVac com idade entre 18-59 anos (7). O esquema de dosagem foi de 0/14-21 dias. Quatorze dias após a segunda dose, 96% (IC95% 93-97) dos participantes eram soropositivos com um GMT de 16 (IC 95% 15-17), o que é comparável aos resultados de outros estudos. Três meses após a segunda dose, 84% (IC 95% 80-87) dos participantes tinham anticorpos neutralizantes detectáveis com um GMT de 7 (IC 95% 7-8). A soropositividade ao longo do tempo e o título necessário para determinar a proteção de longo prazo são desconhecidos e precisam ser avaliados com dados clínicos adicionais.

Documento de referência sobre a vacina inativada Sinovac-CoronaVac contra COVID-19:

Tabela 3. Soropositividade de anticorpos neutralizantes (título ≥ 14) e GMTs disponíveis até o momento em estudos clínicos para a dose autorizada de 3 μg , por faixa etária**a) Esquema de 0/14 dias**

		18-59 anos						Adultos mais idosos (≥ 60 anos)		
		China Corona-01 Fase 1	China Corona-01 Fase 2	China Corona-04 ^a Fase 3	China Corona-04 ^a Fase 3	China Corona-04 ^a Fase 3	Indonésia Fase 3	Chile Fase 3	China Corona-04 Fase 3	Chile Fase 3
Ponto do tempo		N=24	N=118	N=251	N=248	N=499	N=397	N=23	N=251	N=10
Antes vacinação	Soropositivo (%) (IC 95%)	0 (0-14)	0 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	n.d.	0 (0,00-1,46)	n.d.
	GMT (IC 95%)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)		n.d.	
14 dias após segunda dose	Soropositivo (%) (IC 95%)	46 (26-67)	92 (86-97)	93 (89-96)	91 (86-94)	92 (89-94)	96 (93-97)	94 n.d.	82 (77-87)	90 n.d.
	GMT (IC 95%)	6 (4-9)	28 (23-34)	18 (16-20)	19 (16-21)	18 (17-20)	16 (15-17)	16 (10-26)	12 (11-13)	39 (10-163)
28 dias após segunda dose	Soropositivo (%) (IC 95%)	25 (10-47)	94 (88-98)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	96 n.d.	n.d.	100 n.d.
	GMT (IC 95%)	5 (4-8)	24 (21-28)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	18 (9-33)	n.d.	49 (22-106)
90 dias após segunda dose	Soropositivo (%) (IC 95%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	84 (80-87)	n.d.	n.d.	n.d.
	GMT (IC 95%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	7 (7-8)	n.d.	n.d.	n.d.

^a O componente do Corona-04 que comparou a escala-piloto com a escala comercial incluiu participantes de 26-45 anos de idade. O componente de immunobridging comparou adultos de 18-59 anos com os de ≥ 60 anos.

b) Esquema de 0/28 dias

		18-59 anos		Adultos mais idosos (≥ 60 anos)	
		China Corona-01 Fase 1	China Corona-01 Fase 2	China Corona-02 Fase 1	China Corona-02 Fase 2
Ponto do tempo		N=24	N=118	N=24	N=98
Antes da vacinação	Soropositivo (%) (IC95%)	0 (0-14)	0 (0-3)	0 (0-14)	0 (0-4)
	GMT	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)
14 dias após a segunda dose	Soropositivo (%) (IC95%)	79 (58-93)	n.d.	n.d.	n.d.
	GMT (IC 95%)	16 (10-25)	n.d.	n.d.	n.d.
28 dias após a segunda dose	Soropositivo (%) (IC95%)	83 (63-95)	97 (93-100)	100 (86-100)	98 (93-100)
	GMT (IC 95%)	19 (13-27)	44 (37-52)	55 (39-78)	42 (35-51)
90 dias após a segunda dose	Soropositivo % (IC 95%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	GMT (IC 95%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Indivíduos com idade ≥ 60 anos

Os dados de imunogenicidade estão atualmente disponíveis para participantes com idade ≥ 60 anos que recebem a dose autorizada da Sinovac-CoronaVac (3 μg) no ensaio de fase 1/2 Corona-02 (esquema de 0/28 dias), (4, 6) no estudo de fase 3 de imunobridging Corona-04 (esquema de 0/14 dias) (4), e no ensaio de fase 3 realizado no Chile (esquema de 0/14 dias) (8). A soropositividade em adultos mais idosos foi alta em todos os estudos, embora os GMTs em alguns estudos fossem menores do que em adultos mais jovens com idade entre 18-59 anos.

O Corona-02 foi um ensaio clínico de fase 1/2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo indivíduos saudáveis com anticorpos contra SARS-CoV-2 negativo e PCR-negativo com idade ≥ 60 anos. (4, 6) Um total de 72 adultos saudáveis foi inscrito na fase 1, que avaliou a administração de 3 μg da vacina no esquema de rotina (em 0/28 dias). Os indivíduos foram randomizados 2:1 para receber Sinovac-CoronaVac ou placebo. O desfecho primário da fase 1 foi a incidência de reações adversas após a vacinação, com a imunogenicidade como desfecho secundário. A fase 2 envolveu 350 idosos saudáveis e avaliou três doses diferentes (1,5 μg , 3 μg e 6 μg) em um esquema de 0/28 dias. O desfecho primário da fase 2 foi a taxa de seroconversão de anticorpos neutralizantes 28 dias após a segunda vacinação.

No Corona-02, a soropositividade e os GMTs foram semelhantes no grupo de ≥ 60 anos nas fases 1 e 2 (Tabela 2b), com GMTs de 54,9 (IC 95% 38,6-78,2) e 42,2 (IC 95% 35,2-50,6), respectivamente, 28 dias após a segunda dose (4).

O Corona-04 foi um estudo de fase 3, randomizado, de imunobridging, que comparava a imunogenicidade do produto em escala-piloto e comercial, e de imunobridging de adultos mais idosos a adultos mais jovens em esquema de 0/14 dias (Tabela 3a) (9). A imunogenicidade do produto de escala comercial não foi inferior à do produto de escala-piloto. A imunogenicidade no grupo de idosos não atendeu aos critérios de não inferioridade em comparação com o grupo de adultos. Os GMTs de adultos mais idosos foram notavelmente mais baixos no Corona-04 do que no Corona-02, embora deva ser notado que o Corona-04 teve um intervalo entre doses de 14 dias e a imunogenicidade foi medida apenas 14 dias após a segunda dose, ao passo que o Corona-02 teve um intervalo entre doses de 28 dias e a imunogenicidade foi medida 28 dias após a segunda dose. Ambos os fatores podem ter contribuído para a diferença observada. Os anticorpos neutralizantes foram avaliados em apenas 10 indivíduos ≥ 60 anos na análise intermediária do estudo de fase 3 no Chile, mas os resultados foram consistentes dentro das limitações do pequeno tamanho da amostra (8).

Eficácia

A análise mais completa da eficácia da vacina Sinovac-CoronaVac baseia-se em dados provisórios do estudo PROFISCOV, realizado pelo Instituto Butantã (10). As estimativas provisórias da eficácia da vacina também foram

fornecidas a partir de estudos de fase 3 na Indonésia (conduzidos pela PT Bio Farma) (7) e na Turquia (conduzidos pelos Institutos de Saúde da Turquia) (11).

O PROFISCOV foi um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e conduzido por desfecho (10). O estudo foi realizado em 16 centros de pesquisa clínica no Brasil. Os participantes eram profissionais de saúde saudáveis, não grávidas e não lactantes, com idade ≥ 18 anos, que trabalharam em contato direto com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 em seu trabalho diário e estavam totalmente expostas ao risco de infecção por SARS-CoV-2. História prévia de doença COVID-19 ou resultado de teste positivo não foi um critério de exclusão. Esse estudo envolveu 12.408 participantes, dos quais aproximadamente 5% tinham idade ≥ 60 anos. Os participantes do estudo foram aleatoriamente designados ao grupo da vacina ou ao grupo placebo numa razão 1:1 para receber duas doses da Sinovac-CoronaVac (3 $\mu\text{g}/0,5$ ml) ou placebo em um esquema de 0/14 dias. As consultas foram programadas para os dias 1, 14, 28, 56, 91, 182, 273 e 364 após a primeira dose.

Os objetivos principais do PROFISCOV foram os seguintes:

- 1) Avaliar a eficácia de duas doses de Sinovac-CoronaVac contra COVID-19 virologicamente confirmada, duas semanas após a segunda vacinação, entre participantes com 18 anos ou mais que trabalharam como profissionais de saúde em contato direto com pessoas com COVID-19 possível ou confirmada.
- 2) Descrever a ocorrência de reações adversas associadas à administração de cada uma das duas doses de Sinovac-CoronaVac até uma semana após a vacinação em adultos (18-59 anos de idade) e idosos (≥ 60 anos) que trabalham como profissionais de saúde em contato direto com pessoas com COVID-19 possível ou confirmada.

Os casos de COVID-19 confirmados para o desfecho primário, foram definidos de acordo com a recomendação da NMPA: 1) pelo menos dois dias consecutivos com um ou mais sintomas específicos (tosse, alterações do paladar ou olfato recém-desenvolvidas, falta de ar ou dispneia); ou 2) com dois ou mais sintomas inespecíficos (febre (temperatura axilar $\geq 37,5^\circ\text{C}$), calafrios, dor de garganta, fadiga, congestão nasal ou corrimento nasal, dor no corpo, dores musculares, dor de cabeça, náusea ou vômito ou diarreia); ou 3) exames imagem característicos de COVID-19; e 4) detecção de ácido nucleico do SARS-CoV-2 em esfregaço respiratório por PCR. A definição do protocolo original era qualquer sintoma de COVID-19 com duração superior a 2 dias e detecção de ácido nucleico do SARS-16 CoV-2 em esfregaço respiratório por PCR.

Quadro 1. Definição de casos usada no estudo: casos graves^a

A definição de caso para um caso COVID-19 grave usada no estudo foi um caso de infecção por SARS-CoV-2 confirmado por laboratório com uma ou mais das seguintes condições:

- sinais clínicos em repouso indicando doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ à temperatura ambiente ao nível do mar ou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg);
- insuficiência respiratória (definida como a necessidade de oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou ECMO);
- evidência de choque (pressão arterial sistólica < 90 mmHg, pressão arterial diastólica < 60 mmHg ou necessidade de vasopressores);
- disfunção renal, hepática ou neurológica aguda significativa;
- admissão em unidade de terapia intensiva;
- óbito.

Escala de progressão clínica para infecção por SARS-CoV-2

Todos os casos de infecção por SARS-CoV-2 foram classificados de acordo com a escala de progressão clínica proposta pela Organização Mundial da Saúde (12). Os casos hospitalizados (pontuação 4 ou superior) foram avaliados

^a As definições de caso utilizadas foram desenvolvidas pelo fabricante e diferem das definições padrão da OMS para a gravidade da doença COVID-19, que podem ser encontradas em: Manejo clínico da COVID-19: orientação dinâmica (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>, acessado em 16 de março de 2021).

diariamente até a resolução dos sintomas. Para os casos não hospitalizados, foram registradas a pontuação máxima e a duração dos sintomas (pontuação 1-3).

Um Comitê de Adjuvação de Desfecho Clínico (CEAC), composto por especialistas no campo da pesquisa da vacina contra COVID-19, foi constituído para avaliar eventos de desfecho primário e garantir que cada evento incluído na análise atendesse à definição do protocolo do ensaio clínico. Os membros do comitê não participaram como investigadores principais ou coinvestigadores, e sua análise visava garantir que os relatórios fossem adequados e imparciais, e que os desfechos clínicos fossem analisados com cegamento. A função primária do CEAC foi a de analisar detalhadamente cada caso notificado pelo investigador como possível desfecho de estudo e determinar se o caso atendia ou não a definição do protocolo do estudo clínico ou a definição final determinada pelo CEAC.

A regressão de risco proporcional de Cox foi usada para gerar estimativas de eficácia, com estratificação de grupo e idade (18-59 anos e ≥ 60 anos) como efeito fixo para avaliar a eficácia da vacina. As estimativas pontuais de eficácia da vacina (EV) foram calculadas pela fórmula $100 \times (1 - HR)$, onde HR é a razão de risco; os limites dos intervalos de confiança foram convertidos de forma semelhante.

Resultados do estudo PROFISCOV fase 3 de EV entre profissionais de saúde brasileiros

No ensaio clínico PROFISCOV, um total de 12.396 indivíduos foram incluídos no conjunto de análise por intenção de tratar, incluindo 11.764 com idades entre 18-59 anos e 632 com idade ≥ 60 anos (10). Os participantes foram divididos em dois grupos: 6.195 receberam a vacina e 6.201 placebo. A média de idade dos participantes foi de 39,5 anos, e 5,1% tinham idade ≥ 60 anos; 36% dos participantes eram do sexo masculino. Não houve diferença significativa nas características demográficas e outras características basais entre o grupo da vacina e o grupo placebo.

O tempo médio de acompanhamento até o momento foi de 73 dias após a segunda dose (11). Um total de 253 casos foram relatados até o momento do corte de dados: 85 casos no grupo Sinovac-CoronaVac (densidade de incidência 11,0/100 pessoas-ano) e 168 casos no grupo placebo (densidade de incidência 22,3/100 pessoas-ano). A estimativa por protocolo da eficácia da vacina contra COVID-19 de qualquer gravidade foi de 50,7% (IC de 95% 35,9-62,0) (Tabela 4).

Tabela 4. Eficácia da vacina em profissionais de saúde em contato direto com pacientes com COVID-19, análise provisória por protocolo, estudo PROFISCOV (NCT04456595)

Grupo/Subgrupo	Grupo de vacina		Grupo placebo		Eficácia da vacina (%) (IC 95%)
	Número em risco	Número de casos	Número em risco	Número de casos	
Geral	4.953	85	4.870	168	50,7 (35,9-62,0)
Hospitalização (grau 4+)	4.953	0	4.870	10	100,0 (56,4-100,0)
Grave	4.953	0	4.870	6	100,0 (16,9-100,0)
Sexo					
Masculino	1.806	33	1.698	52	41,9 (10,1-62,4)
Feminino	3.147	52	3.172	116	54,7 (37,2-67,3)
Faixa etária					
18-59 anos	4.741	83	4.663	164	50,7 (35,8-62,1)
≥ 60 anos	212	2	207	4	51,1 (-166,9-91,0)
Intervalo entre doses					
< 21 dias	4.184	77	4.148	149	49,1 (33,0-61,4)
21-28 dias	769	8	722	19	62,3 (13,9-83,5)
Comorbidade^a					
Qualquer	2.731	44	2.730	86	48,9 (26,6-64,5)

^a As comorbidades para as quais havia poucos dados a serem avaliados foram asma, câncer, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infecção por HIV, imunossupressão, doença hepática e doenças neurológicas.

Grupo/Subgrupo	Grupo de vacina		Grupo placebo		Eficácia da vacina (%) (IC 95%)
	Número em risco	Número de casos	Número em risco	Número de casos	
Doença cardiovascular	621	6	608	10	39,5 (-66,4-78,0)
Hipertensão	335	0	330	7	100,0 (28,4-100,0)
Obesidade	1.099	13	1.112	50	74,9 (53,7-86,4)
Diabetes mellitus tipo 2	175	3	159	5	48,6 (-115,3-87,7)
Exposição ao SARS-CoV-2 no início do estudo					
Não exposto	3637	67	3587	133	50,5 (33,6-63,1)
Exposto	401	3	408	6	49,5 (-101,8-87,4)

Subgrupos

Adultos com 60 anos ou mais. Um total de 632 participantes tinham 60 anos ou mais, 419 dos quais estavam em um conjunto de protocolo. Até o momento, seis casos de COVID-19 ocorreram nessa faixa etária, para uma eficácia geral da vacina contra qualquer gravidade de COVID-19 de 51,1% (IC de 95% -166,9 a 91,0) (10). Apenas um caso de COVID-19 grave ocorreu nessa faixa etária, no braço do placebo e, portanto, havia bem poucos casos para avaliar a proteção contra doença grave nessa faixa etária (9).

Hospitalizados e doença grave. A vacina foi eficaz contra a hospitalização por COVID-19 (escore de gravidade da OMS ≥ 4) em 100,0% (IC 95% 16,9 a 100,0), com dez casos no grupo placebo e nenhum no grupo vacina (10). A eficácia da vacina contra COVID-19 grave de acordo com a definição de caso do ensaio foi de 100,0% (IC 95% 16,9 a 100,0), sem casos no grupo da vacina e seis no grupo placebo. Nesse estudo, ocorreu uma morte por COVID-19 no grupo placebo.

Comorbidades. A eficácia da vacina foi semelhante entre os participantes com qualquer comorbidade (EV = 48,9%, IC 95% 26,6, 64,5). A eficácia da vacina contra COVID-19 foi demonstrada em participantes com hipertensão (EV = 100,0%, IC 95% 28,4-100,0%) (9) e obesidade (EV = 74,9%, IC 95% 53,7-86,4%) (10). O número de casos era muito pequeno para permitir que a eficácia da vacina fosse avaliada entre os participantes com comorbidades dentro das faixas etárias.

Infecção assintomática. A infecção assintomática não foi avaliada. A conversão sorológica pode ser usada no futuro como um substituto da infecção assintomática.

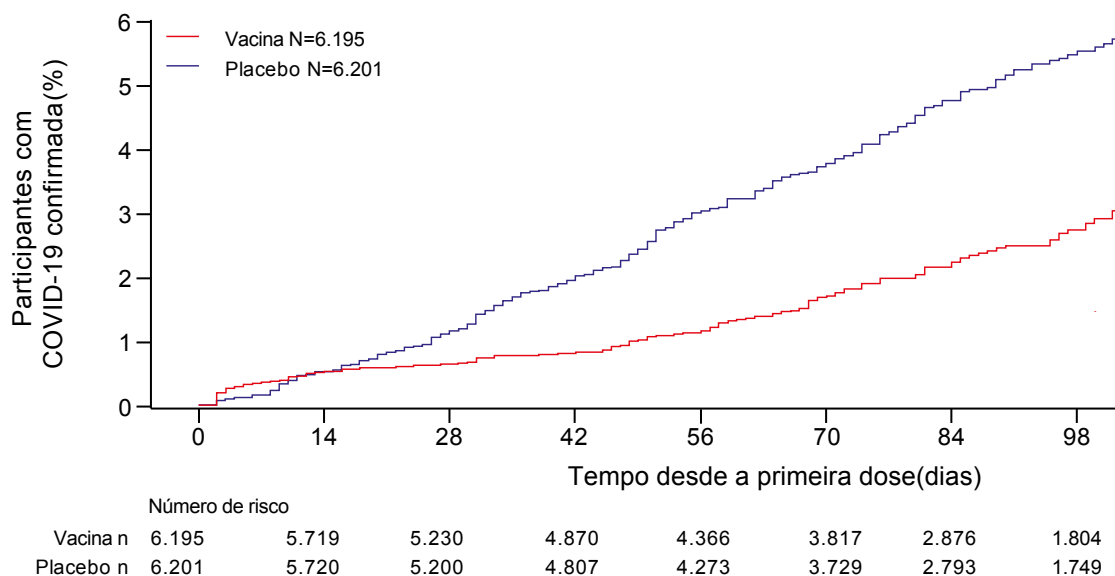
Intervalo entre doses. Embora o esquema do protocolo fosse de 0/14 dias, alguns participantes receberam sua segunda dose mais tarde. Houve sugestão de que a eficácia da vacina possa ser maior com intervalo de vacinação de pelo menos 21 dias (EV = 62,3%, IC 95%: 13,9 a 83,5) em comparação ao intervalo de menos de 21 dias (49,1%, IC 95%: 33,0 a 61,4) (10). Serão necessários dados adicionais para determinar se há diferença real na eficácia com o aumento do intervalo entre as doses.

Exposição anterior ao SARS-CoV-2. Um total de 8.033 participantes (81,8%) tiveram detecção de ácido nucleico ou resultados de teste de anticorpos séricos no início do estudo. A detecção de ácido nucleico e os resultados do teste de anticorpos séricos de 7.224 participantes (89,9%) foram negativos (ou seja, não foram expostos) antes da imunização, e os de 809 indivíduos (10,1%) foram positivos (expostos) antes da imunização (10). A eficácia da vacina contra hospitalizações foi de 50,5% (IC 95 %: (33,6 a 63,1) e em participantes expostos 49,5% (IC 95%: -101,8 a 87,4).

Consistência e duração da proteção

A Figura 1 mostra a curva de incidência cumulativa para doença COVID-19 confirmada por PCR entre os participantes do ensaio por braço do ensaio. Durante os 14 dias após a primeira dose, houve um caso adicional no grupo da vacina do que no grupo placebo para uma eficácia da vacina de -3,3% (IC 95%: -4,8 -1,9) (10). Também foi detectado risco aumentado nos 14 dias após a primeira dose em um estudo de efetividade da vacina pós-licenciamento no Brasil (descrito na seção Efetividade da vacina) (13). Os dados de outros estudos de fase 3 realizados na Indonésia e na Turquia serão importantes para apoiar ou refutar esse achado provisório.

Figura 1. Curva de incidência cumulativa para infecção sintomática por SARS-CoV-2 confirmada por PCR entre os vacinados e os do grupo placebo por tempo desde a primeira dose (corte de dados em 16 de dezembro de 2020)^a



A Figura 1 também sugere uma taxa variável de aquisição da doença no grupo da vacina em relação ao grupo placebo durante o acompanhamento. A eficácia cumulativa da vacina após a primeira dose atingiu o pico de 60,4% (IC 95%: 56,5 a 63,9) dentro de 56 dias após a primeira dose, em seguida, diminuiu gradualmente com o acompanhamento estendido para 52,5% (IC 95%: 51,9 a 53,1) dentro de 98 dias após a primeira dose (10). Isso pode ser indicação de diminuição da imunidade que exigirá monitoramento adicional para avaliar e determinar se uma dose de reforço pode ser necessária.

Resultados de outros estudos de fase 3

Estão disponíveis resultados provisórios e de primeira linha de outros estudos de fase 3 realizados na Indonésia (7) e na Turquia (11). As características destes são fornecidas na Tabela 5. A eficácia da vacina contra COVID de qualquer gravidade foi de 83,5% (IC 95% 65,4 a 92,1) na Turquia (11) e 65,3% (IC 95% 20,0 a 85,1) na Indonésia (7) (Tabela 5). Não houve nenhum caso de COVID-19 grau 4+ hospitalizado no braço da vacina de qualquer ensaio.

Cada ensaio tinha características importantes que podem influenciar a estimativa da eficácia da vacina, incluindo risco de doença entre os participantes, detecção de casos, particularmente de casos leves, e circulação de variantes de preocupação que podem reduzir a eficácia. A Tabela 6 destaca algumas diferenças importantes entre os estudos. Notavelmente, os participantes do estudo realizado no Brasil eram profissionais de saúde de primeira linha que estavam tratando pacientes com COVID-19 e cuja exposição ao SARS-CoV-2 pode ter sido alta. Além disso, foi sugerido que os profissionais de saúde têm maior probabilidade de ser testados para SARS-CoV-2 com exposição conhecida ou sintomas muito leves, levando à maior averiguação de casos leves. Esse efeito é sugerido pela proporção de todos os casos de grau 4 e acima no estudo brasileiro (6%) em comparação com os da Indonésia (0%) e da Turquia (19%); o estudo indonésio também foi bem menor (9). A maior captura de casos leves no Brasil e na Indonésia provavelmente reduz a estimativa do ponto de eficácia contra COVID-19 de qualquer gravidade. A variante P.1. não estava circulando em nenhum dos locais de estudo no Brasil e, portanto, não é uma hipótese atual para explicar as diferenças de eficácia (10).

Documento de referência sobre a vacina inativada Sinovac-CoronaVac contra COVID-19

^a Reproduzido da ref. 10. Com permissão.

Tabela 5. Comparação dos estudos clínicos de fase 3 com as estimativas de eficácia atualmente disponíveis (7, 9-11)

País	População	Idade média (desvio padrão)	Proporção com comorbidade	Incidência no grupo placebo por 100 pessoas-ano	Proporção de COVID-19 grau 4+ no grupo placebo	Variantes de preocupação em circulação	Definição de caso para análise primária	Tempo mediano de acompanhamento	EV contra COVID-19 sintomática	EV contra COVID-19 grau 4+
Brasil	Profissionais de saúde que tratam de pacientes com COVID-19	39,50 (10,75)	56%	22,34	6%	Limitada	Definição de caso 1 ^a	73 dias	Vacina: 85/4953 Placebo: 168/4870 EV (%) 51% (IC 95% 36-62)	Vacina: 0/5717 Placebo: 10/5714 EV: 100% (IC 95% 56-100)
Turquia	Profissionais médicos (10%) População geral (90%)	Não disponível	Não disponível	19,22	19%	Limitada	Definição de caso 3 ^b	Não disponível	Vacina: 9/6659 Placebo: 32/3471 EV (%) 84% (IC 95% 65-92)	Vacina: 0/6550 Placebo: 6/3445 EV: 100% (IC 95% 20-100)
Indonésia	População geral	35,82 (11,4)	Não disponível	11,25	0%	Limitada	Definição de caso nacional ^c	~2,5 meses	Vacina: 7/798 Placebo: 18/804 EV (%) 65% (IC 95% 20-85)	Vacina: 0/798 Placebo 0/804 EV (IC 95%): NE

- ^a Indivíduos com pelo menos dois sintomas do tipo A, ou pelo menos um sintoma do tipo B, ou características radiológicas de infecção por COVID-19 *mais* teste PCR positivo para COVID-19 (incluindo amostra de saliva).
Sintomas tipo A (por pelo menos 2 dias): febre (temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$); calafrios; dor de garganta; fadiga; congestão ou corrimento nasal; dores no corpo, dores musculares; dor de cabeça; náusea ou vômito; diarreia.
Sintomas tipo B: tosse (por pelo menos 2 dias); distúrbios do paladar ou do olfato (por pelo menos 2 dias); falta de ar ou dificuldade para respirar.
Características radiológicas da COVID-19: no estágio inicial, várias alterações intersticiais e manchas pequenas, especialmente na zona extrapulmonar, evoluindo para várias opacidades em vidro fosco e sombras infiltrantes em ambos os pulmões. Em casos graves, pode ocorrer consolidação pulmonar e, raramente, derrame pleural.
- ^b Pelo menos um dos seguintes sintomas por pelo menos dois dias, e teste positivo de ácido nucleico para SARS-CoV-2 (excluindo teste positivo de ácido nucleico de amostra de saliva). Febre ou resfriado, tosse, falta de ar ou dificuldade para respirar, fadiga, dores musculares ou físicas, dor de cabeça, perda de olfato ou paladar, dor de garganta, nariz entupido ou coriza, náusea ou vômito, diarreia.
- ^c Caso de COVID-19 clinicamente confirmado ou suspeito (consultar a definição de caso das orientações nacionais para diagnóstico e tratamento da COVID-19).

Resumo

A eficácia da vacina contra COVID-19 de qualquer gravidade foi demonstrada em várias populações e áreas geográficas. Há alguma variabilidade nas estimativas de eficácia, que podem refletir características do estudo, como população, taxa de teste/captura de casos mais leves, intervalo entre doses e força de infecção. Em outros locais, a circulação de variantes de preocupação pode afetar a proteção clínica, mas isso não parece ser um fator relevante nos dados disponíveis até o momento. Em todos os ensaios, não houve casos de COVID-19 hospitalizados nos grupos de vacina, sugerindo boa proteção contra doença grave. Os dados sobre a eficácia da vacina em adultos ≥ 60 anos de idade permanecem limitados nos ensaios clínicos. Os dados iniciais sugerem que a vacina pode proteger melhor com um intervalo entre doses superior a 21 dias. As evidências dos estudos de efetividade da vacina estão resumidas na seção Efetividade da vacina; os dados disponíveis até o momento são consistentes com os resultados dos ensaios clínicos (Tabela 6) e fornecem evidências de proteção em subpopulações.

Tabela 6. Estimativas de eficácia e efetividade da vacina (com intervalos de confiança de 95%) para Sinovac-CoronaVac (ordenada da maior para a menor proteção contra doença sintomática)

Local do estudo	Tamanho da população	Esquema (dias)	Desenho/medida de efeito	Circulação de VOCs	Proteção contra doença sintomática	Proteção contra hospitalização
Turquia	13.000	0, 14	ECR/Eficácia	Limitada	84% (65-92)	100% (20-100)
Chile	10,5 milhões	0, 28	Coorte / Efetividade	P.1, B.1.1.7	67% (65-69)	85% (83-97)
Indonésia	1.620	0, 14	RCT/Eficácia	Limitada	65% (20-85)	Não estimado ^a
Brasil	12.688	0, 14	ECR/Eficácia	Limitada	51% (36-62)	100% (56-100)
Brasil	393 pares caso – controle	0, 14 ^b	TDN / Efetividade	P.1	50% (11-71)	Não reportado

^a Nenhum caso em nenhum dos grupos.

^b Análise baseada no recebimento de ≥ 1 dose.

ECR: ensaio clínico randomizado; TDN: teste de design negativo.

Segurança

Um total de 8.840 indivíduos foram vacinados em ensaios para os quais existem dados de segurança disponíveis com qualquer dose da Sinovac-CoronaVac. Destes, 8.329 (94%) foram vacinados com a dose autorizada num esquema de 0/14 ou 0/28 dias (2). O maior banco de dados de segurança até o momento vem do estudo de fase 3 realizado no Brasil (10). Os dados disponíveis até o momento indicam que a Sinovac-CoronaVac é geralmente bem tolerada e consistente com o perfil de segurança de outras vacinas inativadas licenciadas com adjuvante de alumínio. A taxa de incidência de eventos adversos solicitados ou não solicitados de grau 4 (independentemente da relação com a vacina/placebo) nos 28 dias após a imunização foi listada na Tabela 7. Nos 28 dias após a segunda dose, as únicas reações adversas (determinadas como relacionadas à vacinação/placebo) que ocorreram com maior frequência no grupo da vacina do que no grupo placebo foram reações adversas locais, como dor, edema, prurido, rubor e endurecimento no local da injeção. Além da COVID-19, que foi mais frequente no grupo placebo, os eventos adversos graves ocorreram na mesma frequência entre o grupo da vacina e o grupo placebo, tendo sido distribuídos por classes de órgãos. As seções a seguir detalham os resultados de segurança por faixa etária.

Tabela 7. Porcentagem de participantes que tiveram um evento adverso ou reação adversa nos 28 dias pós-vacinação no estudo de fase 3 realizado no Brasil (14)

Parâmetros	Gravidade	Faixa etária de 18 a 59 anos				Faixa etária ≥ 60 anos			
		≤ 7 dias após a dose 1		≤ 7 dias após a dose 2		≤ 7 dias após a dose 1		≤ 7 dias após a dose 2	
		Vacina (N= 5880)	Placebo (N=5884)	Vacina (N= 5235)	Placebo (N=5209)	Vacina (N= 316)	Placebo (N=316)	Vacina (N= 246)	Placebo (N=244)
Eventos adversos gerais solicitados	Qualquer	72,11	64,82	68,52	56,73	50,32	50,63	54,47	45,49
	Grau 4	0,20	0,32	0,55	0,48	0,63	0,00	0,81	1,23
	Grau 3	1,67	1,75	2,14	2,50	0,00	0,32	1,22	1,64
	Grau 2	23,13	23,06	24,97	23,73	11,08	9,81	12,20	16,39
	Grau 1	68,10	59,65	64,53	51,83	47,47	48,10	51,62	41,80
Reações adversas locais solicitadas	Qualquer	46,39	24,69	47,26	20,39	24,68	12,66	31,71	18,44
	Grau 4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Grau 3	0,00	0,02	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Grau 2	2,16	0,85	3,61	0,98	1,58	0,00	0,41	1,23
	Grau 1	44,86	24,12	45,12	19,75	23,42	12,66	31,30	17,21
Reações adversas sistêmicas solicitadas	Qualquer	40,20	39,34	26,57	25,38	24,05	28,80	25,61	20,90
	Grau 4	0,02	0,02	0,02	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
	Grau 3	0,68	0,63	0,46	0,65	0,00	0,00	0,00	0,00
	Grau 2	12,21	13,15	8,46	8,91	3,16	5,06	4,88	5,33
	Grau 1	35,43	33,84	22,37	20,77	22,78	25,32	23,58	20,08
Reações adversas não solicitadas	Qualquer	25,19	24,46	24,05	22,77	15,51	16,77	17,89	17,62
	Grau 4	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Grau 3	0,34	0,49	0,44	0,77	0,00	0,32	0,00	0,41
	Grau 2	7,16	6,90	8,12	7,76	3,16	3,80	2,85	4,10
	Grau 1	21,34	21,13	20,40	19,43	13,92	15,51	17,48	15,16

Evento adverso: qualquer evento independentemente de relação com a vacinação/placebo

Reação adversa: evento determinado como relacionado à vacinação/placebo

Segurança na população adulta de 18 a 59 anos

A maioria das reações adversas foi de grau 1, e menos de 1% dos participantes teve um evento adverso de grau 3. Nos 7 dias após a dose 1, 54,9% dos participantes que receberam Sinovac-CoronaVac tiveram um EA solicitado em comparação com 45% dos participantes que receberam placebo (Tabela 7) (14).

Aproximadamente 40% dos vacinados tiveram reação adversa local solicitada após qualquer dose de Sinovac-CoronaVac, aproximadamente o dobro da proporção no grupo placebo (14). A reação adversa local solicitada mais comum foi dor no local da injeção, relatada por 39,6% dos vacinados após a primeira dose e 42,7% dos vacinados com ≥ 60 anos após a segunda dose. Foram relatadas reações adversas sistêmicas solicitadas em 35,6% dos vacinados após a dose 1 e 24,1% após a dose 2; essas taxas foram semelhantes às do grupo placebo. Os eventos adversos

sistêmicos mais comuns relatados foram cefaleia (24,2% após a dose 1 nos vacinados em comparação com 24,6% no grupo placebo), fadiga e mialgia. Além das reações no local da injeção, as reações adversas tenderam a ser menos frequentes com a segunda dose.

Foram observadas reações alérgicas após a primeira dose da vacina em 0,3% dos participantes do grupo da vacina e 0,2% do grupo placebo (14). Entre os vacinados, 0,2% apresentaram reação alérgica grau 1 e 0,2% grau 2. Entre aqueles que receberam placebo, 0,2% apresentaram reação alérgica grau 1 e 0,1% grau 2.

Durante o acompanhamento de 28 dias, 5 indivíduos relataram eventos adversos de grau 4: tosse e dispneia (relatada como asma); colite ulcerativa (possivelmente não relacionada); dor de cabeça; fadiga e artralgia; e cefaleia, mialgia e fadiga (9).

Foram relatadas reações adversas não solicitadas em 14% dos vacinados após a dose 1 e 9,2% após a dose 2, em comparação com 12,2% e 7,4% dos que receberam placebo após a dose 1 e 2, respectivamente (14).

A segurança também foi avaliada nos ensaios de fase 1 e 2 da China, comparando dosagens múltiplas. Os resultados de segurança desses pequenos estudos são consistentes com os do estudo de fase 3. Entre os participantes que receberam a dose autorizada, dor no local da injeção foi o evento adverso mais comum, relatado em 4 de 24 (17%) participantes na fase 1 e 25 de 120 (21%) participantes na fase 2 (4, 5, 15). A maioria das reações adversas foi de gravidade leve (grau 1) e os participantes se recuperaram em 48 horas. Houve um caso de hipersensibilidade aguda com manifestação de urticária 48 horas após a primeira dose da vacina no grupo de alta dose (4%), que foi classificado como grave e possivelmente relacionado à vacinação (14). Outro caso de hipersensibilidade aguda, classificado como grau 1, ocorreu após a primeira dose da vacina de dose média. Nenhum evento adverso grave relacionado à vacina foi observado dentro de 28 dias após a vacinação. Nenhum aumento significativo nos fatores inflamatórios séricos foi detectado no dia 7 após cada dose.

Da mesma forma, o estudo de fase 3 realizado no Chile observou que o evento adverso solicitado mais comum foi dor no local da injeção, sendo que 56% dos vacinados relataram dor em comparação com 40% daqueles que receberam placebo (8). Na Indonésia, os eventos adversos mais comumente relatados foram dor no local da injeção (aproximadamente 33% dos vacinados após cada dose) e mialgia (aproximadamente 20%-25% dos vacinados após qualquer dose) (7). Apenas um sujeito apresentou reação de hipersensibilidade de grau 3 (urticária). Dos 405 vacinados, 30 tiveram um evento adverso grave, cujo tipo foi distribuído por vários grupos de órgãos.

Segurança na população ≥ 60 anos

Mais de 900 adultos idosos ≥ 60 anos foram vacinados com Sinovac-CoronaVac em ensaios clínicos para os quais existem dados de segurança disponíveis; a maioria foi vacinada com a dose autorizada de 3 μ g. Esses ensaios incluem estudos de fase 1 e 2 realizados na China, (4, 6, 15) o ensaio de transição de fase 3 realizado na China, (4, 15) o ensaio de eficácia de fase 3 realizado no Brasil (10) e o ensaio de fase 3 realizado no Chile (8). Alguns desses estudos (por exemplo, Chile) têm contribuído até agora apenas com baixo número de participantes nessa faixa etária com base nos resultados provisórios.

No estudo de fase 3 do Brasil, nos sete dias após a vacinação, houve geralmente menos eventos adversos relatados nos indivíduos ≥ 60 anos do que em adultos mais jovens (com idade entre 18-59 anos) (Tabela 7) (14). Não houve reações adversas solicitadas ou não solicitadas de grau 4 nos sete dias após a imunização. Os únicos eventos de grau 3 não foram solicitados (0,1%), e a maioria das reações adversas foi de grau 1. Nos sete dias após a primeira dose, 29% dos participantes que receberam a Sinovac-CoronaVac tiveram um EA solicitado em comparação com 23% dos participantes que receberam placebo.

No grupo de adultos mais idosos, 18% dos vacinados tiveram uma reação adversa local solicitada após a dose 1 de Sinovac-CoronaVac, em comparação com 10% no grupo placebo; isso aumentou para 28,7% com a segunda dose e 16,2% após a segunda dose de placebo (14). A reação adversa local solicitada mais comum foi dor no local da injeção, relatada por 17% dos vacinados após a primeira dose e 28% dos vacinados com ≥ 60 anos após a segunda dose. As reações adversas sistêmicas solicitadas foram relatadas por 17,7% dos vacinados após a dose 1 e 21,1% dos vacina-

dos após a dose 2; esses números foram semelhantes aos do grupo placebo. O evento adverso sistêmico mais comum relatado foi dor de cabeça (9,5% após a dose 1 nos vacinados, 9,3% no grupo placebo). Foram observadas reações alérgicas de grau 1 em 0,5% dos participantes vacinados. Foram relatadas reações adversas não solicitadas em 10,9% dos vacinados após a dose 1 e 8,1% após a dose 2, em comparação com 8,7% e 7,4% dos que receberam placebo.

A segurança também foi avaliada em um ensaio dedicado de fase 1/2 realizado na China, no qual 348 indivíduos com idade ≥ 60 anos receberam a vacina (três doses diferentes) e 73 receberam placebo, todos em um esquema de 0/28 dias (Tabelas 8, 9). A taxa de incidência de eventos adversos relacionados à vacinação foi de 20,7% (87/421): 20,0% (20/100) no grupo de baixa dose, 20,0% (25/125) no grupo de dose média (dose autorizada), 21,0% (27/123) no grupo de dose alta e 20,6% (15/73) no grupo placebo (6). Todas as reações adversas foram de grau 1 ou 2. A reação adversa mais frequente foi dor no local da vacinação, que ocorreu em 11% dos vacinados, no grupo de dose autorizada. Todas as outras reações adversas foram relatadas por menos de 5,0% dos participantes. As reações adversas sistêmicas mais comuns foram febre (3%) e fadiga (3%), seguidas por diarreia (2%), dores musculares (2%) e distensão muscular (2%) (6).

O ensaio provisório de fase 3 realizado na China envolveu 260 adultos idosos com ≥ 60 anos de idade em um esquema de 0/14 dias. Os eventos adversos foram geralmente menos frequentes na faixa etária de adultos mais idosos; a frequência geral de eventos adversos relatados na faixa etária de adultos mais idosos foi cerca de metade da relatada na faixa etária mais jovem (Tabelas 8, 9) (15). A frequência de eventos adversos em adultos mais idosos num esquema de 0/14 dias também pareceu ser menor do que a observada no estudo de fase 1/2 em adultos mais idosos num esquema de 0/28 dias, possivelmente sugerindo que menor reatogenicidade está associada a menor imunogenicidade, conforme observado nos ensaios de fase 1/2 em adultos jovens.

A avaliação de segurança do estudo de fase 3 realizado no Chile também encontrou taxa mais baixa de eventos adversos solicitados, incluindo dor e cefaleia, na população idosa em comparação com a população adulta mais jovem (8).

Tabela 8. Eventos adversos relatados no ensaio de fase 1/2 realizado em adultos mais idosos ≥ 60 anos e no ensaio de transição de fase 3 (4, 15)

	Estudo de fase 1/2 (≥ 60 anos)				Ensaio de transição de fase 3				
	Vacina (dose autorizada) (N=125)		Placebo (N=73)		Grupo ≥ 60 anos (N=260)		18-59 anos (N=519)		valor de p
	Nº de eventos	Nº de indivíduos (%)	Nº de eventos	Nº de indivíduos (%)	Nº de eventos	Nº de indivíduos (%)	Nº de eventos	Nº de indivíduos (%)	
EAs gerais	69	38 (30)	38	24 (33)	35	25 (10)	163	103 (20)	0,0002
EAs relacionados	37	25 (20)	23	15 (21)	23	15 (6)	111	67 (13)	0,0019
EAs locais	19	13 (10)	19	12 (16)	7	7 (3)	31	28 (5)	0,0996
EAs sistêmicos	18	15 (12)	4	3 (4)	16	10 (4)	80	48 (9)	0,0058
EAs solicitados	33	24 (19)	14	12 (16)	21	13 (5)	97	63 (12)	0,0013
EAs não solicitados	4	3 (2)	9	5 (7)	2	2 (1)	14	10 (2)	0,3551
Dentro de 30 min	6	5 (4)	4	2 (3)	1	1 (<1)	14	12 (2)	0,0709
0-7 dias	36	25 (20)	22	14 (19)	23	15 (6)	111	67 (13)	0,0019
8-28 dias	Não relatado				0	0 (0)	0	0 (0)	1
Primeira dose	27	18 (15)	18	11 (15)	12	11 (4)	79	49 (9)	0,01
Segunda dose	10	10 (8)	5	5 (7)	11	4 (2)	32	25 (5)	0,0258

Tabela 9. Reações adversas em ensaios clínicos de transição de fase 1/2 e fase 3b (4, 15)

Esquema	18-59 anos				≥ 60 anos		
	0/14 dias		0/28 dias		0/14 dias	0/28 dias	
	Vacina (N=923) n (%)	Placebo (N=84) n (%)	Vacina (N=144) n (%)	Placebo (N=83) n (%)	Vacina (N=260) n (%)	Vacina (N=125) n (%)	Placebo (N=73) n (%)
Reações adversas gerais	159 (17)	15 (18)	26 (18)	14 (17)	15 (6)	25 (20)	15 (21)
Reações adversas solicitadas	152 (16)	15 (18)	26 (18)	13 (16)	13 (5)	24 (19)	12 (16)
Reação adversa sistêmica	93 (10)	10 (12)	16 (11)	7 (8)	8 (3)	12 (10)	9 (12)
Fadiga	25 (3)	7 (8)	10 (7)	2 (2)	2 (1)	4 (3)	1 (1)
Febre	28 (3)	1 (1)	4 (3)	2 (2)	3 (1)	4 (3)	1 (1)
Mialgia	14 (2)	1 (1)	2 (1)	3 (4)	0 (0)	2 (2)	2 (3)
Diarreia	19 (2)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	4 (2)	1 (1)	1 (1)
Cefaleia	13 (1)	1 (1)	3 (2)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
Tosse	11 (1)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	1 (<1)	1 (1)	1 (1)
Náuseas	7 (1)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (4)
Pele e membranas mucosas anormais	4 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anorexia	2 (0<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	1 (1)	0 (0)
Vômitos	2(<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reação alérgica aguda	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Reações adversas locais	77 (8)	7 (8)	15 (10)	9 (11)	7 (3)	15 (12)	3 (4)
Dor	71 (8)	7 (8)	15 (10)	9 (11)	6 (2)	15 (12)	3 (4)
Prurido	6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
Edema	6 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Rubor	2 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Endurecimento	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reações adversas não solicitadas	16 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (1)	3 (2)	5 (7)

Eventos adversos graves

No estudo PROFISCOV, duas mortes não relacionadas à COVID-19 foram relatadas entre os participantes do estudo, uma no grupo da vacina e uma no grupo placebo. As causas de morte foram parada cardiorrespiratória (braço do placebo) e suicídio (braço da vacina); ambos foram determinados como não relacionados à vacinação. A taxa de letalidade foi de 0,02%.

Ao longo do estudo, 64 participantes relataram 67 eventos adversos graves (EAGs): 34 no grupo da vacina e 33 no grupo placebo. No geral, 0,5% (64/12 396) dos participantes tiveram um evento adverso grave, 0,5% (33/6202) no grupo da vacina e 0,5% (31/6194) no grupo placebo. A única diferença estatisticamente significativa entre o grupo da vacina e o grupo placebo foi a incidência de COVID-19 (0,0% e 0,2%). No grupo da vacina, os EAGs foram balanceados em diferentes grupos de órgãos sem um sinal claro (Tabela 10). Todos os EAGs foram classificados como não

relacionados ou improváveis de estarem relacionados com a vacinação. Houve um caso de trombose venosa profunda diagnosticada no grupo da vacina.

No estudo de fase 3 do Chile, não foi relatado nenhum EAG ou evento adverso de interesse especial em nenhum dos braços (8). No estudo de fase 3 da Indonésia, um total de nove EAGs foram relatados (números específicos para braço do estudo ainda não disponíveis) (7). Dos nove EAGs, dois eram diagnósticos de COVID-19, quatro foram considerados “não relacionados” e três foram considerados “menos prováveis” de estar causalmente relacionados. Destes três últimos, houve uma morte súbita que ocorreu mais de dois meses após a intervenção.

Tabela 10. Ocorrência de eventos adversos graves após vacinação por classes de sistemas de órgãos em ensaio de fase 3 realizado no Brasil (10)

	Grupo de vacina (N=6.202) Nº (%)	Grupo placebo (N=6.194) Nº (%)	Valor de <i>p</i>^a
EAG geral	33 (0,53)	31 (0,50)	0,9004
Infecções	13 (0,21)	13 (0,21)	1,0000
COVID-19	2 (0,03)	9 (0,15)	0,0384
Apendicite	5 (0,08)	1 (0,02)	0,2186
Pielonefrite	2 (0,03)	2 (0,03)	1,0000
Síndrome respiratória aguda grave (SARS)	0 (0,00)	1 (0,02)	0,49997
Neurinite vestibular	1 (0,02)	0 (0,00)	1,0000
Infecção do trato urinário	1 (0,02)	0 (0,00)	1,0000
Diverticulite	1 (0,02)	0 (0,00)	1,0000
Doença inflamatória pélvica	1 (0,02)	0 (0,00)	1,0000
Abscesso nasal	0 (0,00)	1 (0,02)	0,49997
Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos	4 (0,06)	5 (0,08)	0,7537
Doenças psiquiátricas	3 (0,05)	2 (0,03)	1,0000
Doenças na gravidez, puerpério e perinatais	1 (0,02)	3 (0,05)	0,3746
Doenças gerais e afecções no local da administração	3 (0,05)	0 (0,00)	0,2499
Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	2 (0,03)	1 (0,02)	1,0000
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	3 (0,05)	0 (0,00)	0,2499
Doenças do sistema nervoso	1 (0,02)	1 (0,02)	1,0000
Doenças renais e urinárias	0 (0,00)	2 (0,03)	0,2497
Doenças gastrointestinais	1 (0,02)	1 (0,02)	1,0000
Doenças vasculares	2 (0,03)	0 (0,00)	0,5000
Trombose venosa profunda	1 (0,02)	0 (0,00)	1,0000
Hipertensão	1 (0,02)	0 (0,00)	1,0000
Doenças do metabolismo e nutrição	0 (0,00)	1 (0,02)	0,49997
Doenças cardíacas	0 (0,00)	1 (0,02)	0,49997
Doenças do sistema reprodutivo e mamárias	0 (0,00)	1 (0,02)	0,49997
Doenças do tecido cutâneo e subcutâneo	1 (0,02)	0 (0,00)	1,0000
Doenças hepatobiliares	0 (0,00)	1 (0,02)	0,49997

^a Calculado usando o teste exato de Fisher.

Considerações especiais

Gravidez e lactação

Gestantes e lactantes foram excluídas dos ensaios clínicos até o momento. A Sinovac está planejando um estudo retrospectivo de segurança em gestantes e lactantes, incluindo dados sobre aborto, teratogênese, desenvolvimento fetal interrompido, complicações na gravidez e no parto e resultados relacionados à COVID (2).

No estudo de fase 3 realizado no Brasil, um total de 52 mulheres relataram gravidez até o momento durante o curso do estudo, 23 do grupo da vacina e 29 do grupo placebo (16). Todas essas mulheres engravidaram após terem recebido a primeira ou segunda dose da vacina. Elas estão atualmente sendo acompanhadas. Durante o uso de emergência na China, 12 vacinadas relataram gravidez para a Sinovac. Três das 12 pessoas optaram pela interrupção da gestação. Os registros médicos disponíveis para as outras nove vacinadas grávidas sugerem que todos os indicadores estavam na faixa da normalidade. De acordo com seus próprios relatórios, não houve eventos adversos. A Sinovac indicou que continuará a acompanhar as gestantes e os recém-nascidos para obter dados de segurança relevantes.

População pediátrica

O estudo de segurança e imunogenicidade de fase 1/2 Corona-03 fornecerá dados sobre crianças de 3 a 17 anos.

Imunossupressão

Não há informações sobre pessoas com imunossupressão, já que esse grupo foi excluído dos ensaios clínicos.

Segurança relacionada às interações da vacina

Uso concomitante com outras vacinas. Não foi realizado nenhum estudo clínico para avaliar o efeito sobre a resposta imune de outras vacinas administradas prévia, posterior e simultaneamente. Está planejado um estudo de coadministração com a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente e com a vacina inativada contra gripe.

Uso concomitante com outros medicamentos.

Ainda não há dados disponíveis. O uso combinado com medicamentos imunossupressores, como imunossupressores, quimioterápicos, antimetabólicos, alquilantes, citotóxicos e corticosteroides, pode reduzir a resposta imune a esse produto.

Considerações para vacinação de adultos mais idosos

Os dados disponíveis dos ensaios clínicos sugerem que a Sinovac-CoronaVac é segura e imunogênica em pessoas com ≥ 60 anos de idade. Com um pequeno número de adultos mais idosos e poucos casos de COVID-19 neste grupo no ensaio de eficácia disponível, a eficácia clínica não foi estabelecida. Os dados de apoio para proteção clínica em adultos ≥ 60 anos estão agora disponíveis por meio de estudos de efetividade pós-autorização (ver Efetividade da vacina).

Intervalo entre doses

Os dados de imunogenicidade e eficácia sugerem possível proteção melhorada com intervalo entre as doses de aproximadamente 21-28 dias, em vez de 14-21 dias. São necessários dados adicionais para confirmar esse fato.

Variantes emergentes e de preocupação do vírus

Em um preprint recente (17), duas variantes P.1 (P.1/12 e P.1/30) foram isoladas de amostras de lavado nasofaríngeo e broncoalveolar de pacientes, em Manaus, Brasil. Estas foram avaliadas in vitro para neutralização com plasma de 19 doadores de sangue que tiveram COVID-19 recentemente e de 8 vacinados com a Sinovac-CoronaVac. Foi cole-

tado plasma de indivíduos vacinados com a Sinovac-CoronaVac durante o ensaio clínico de fase 3 no Brasil, 153-159 dias após a segunda dose da vacina ter sido dada em um esquema de 0/14 dias. O plasma foi incubado com as duas variantes e um isolado da linhagem B do SARS-CoV-2 (isolado SARS.CoV2/SP02.2020).

O plasma convalescente COVID-19 produziu GMTs de 40 e 35 contra os isolados P.1, em comparação com um GMT de 240 contra o isolado da linhagem B, o que representa capacidade de neutralização seis vezes menor para os isolados P.1. O GMT de todas as amostras de plasma dos oito indivíduos vacinados com Sinovac-CoronaVac contra ambos os isolados P.1 estava abaixo do limite de detecção (< 20), ao passo que o GMT para o isolado da linhagem B foi de 25 (intervalo interquartil < 20-30). A falha em neutralizar os isolados P.1 sugere que o vírus P.1 pode escapar dos anticorpos induzidos pela Sinovac-CoronaVac. O GMT mais baixo contra a linhagem B em vacinados com a Sinovac-CoronaVac em comparação com pacientes convalescentes da COVID-19 também é digno de nota. No ensaio de fase 3 realizado no Brasil, um subconjunto de amostras de soro de 45 vacinados foi usado para determinar os títulos de neutralização contra as variantes naturais do SARS-CoV-2: B.1.128 e P.1 (10). Entre os vacinados, 71% apresentaram conversão sorológica para B.1.1.28, 68,9% para P.1 e 80,0% para P.2. Os GMTs das três variantes não foram significativamente diferentes.

Dois estudos recentes sobre a efetividade da vacina, realizados na presença de variantes circulantes de preocupação, estão descritos em Efetividade da vacina.

Experiência pós-licenciamento

Em 21 de abril de 2021, mais de 260 milhões de doses foram distribuídas ao público na China e em outros lugares, e mais de 160 milhões de pessoas foram vacinadas (2).

Plano de gestão de riscos

Nenhum risco importante foi identificado (2). Importantes riscos em potencial incluem doença exacerbada associada à vacina (incluindo doença respiratória exacerbada associada à vacina).

Os seguintes estudos estão em andamento ou planejados como parte do programa de desenvolvimento clínico e do Plano de Gestão de Risco (2):

- Acompanhamento de participantes de estudos clínicos existentes:
 - 6 meses de acompanhamento: ensaios de fase 1/2, Fase 3 na Indonésia
 - acompanhamento de 1 ano: ensaios de fase 3 no Brasil e na Turquia
- Estudo de imunogenicidade e segurança pediátrica na China
- Estudo escalonado e randomizado em clusters sobre efetividade da vacina de fase 4 no Brasil
- Outros estudos clínicos que avaliam a segurança/imunogenicidade em populações especiais, como pessoas com HIV/AIDS, doença reumática, doença hepática crônica e câncer de mama e de pulmão que recebem quimioterapia ativa
- Estudo retrospectivo de segurança em gestantes e lactantes, incluindo dados sobre aborto, teratogênese, desenvolvimento fetal interrompido, complicações na gravidez e no parto e resultados relacionados à COVID
- Estudo de coadministração com vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente e com vacina inativada contra gripe
- Observação em larga escala da segurança na população-alvo e populações especiais, com monitoramento de indivíduos selecionados para eventos adversos de interesse especial, incluindo doença exacerbada associada à vacina

Além disso, vários estudos em populações especiais estão sendo planejados ou em andamento por parceiros (Tabela 1).

As áreas de ênfase do plano de gestão de risco pós-comercialização incluem monitoramento de segurança na população-alvo de programas de vacinação em grande escala e coleta e avaliação adicionais de informações de segurança, especialmente sobre reações adversas raras e muito raras (2). Um enfoque especial será dado ao monitoramento

e à avaliação em tempo hábil dos riscos de doenças exacerbadas pela vacina, bem como riscos de segurança para populações especiais (incluindo pacientes idosos com doenças crônicas, gestantes e lactantes, pessoas com danos a órgãos vitais e pessoas com imunodeficiência ou fraqueza imunológica), prestando também atenção à ocorrência de indicadores laboratoriais anormais. Ambos os sistemas de monitoramento passivo e ativo se concentrarão no monitoramento, na avaliação oportuna e no relatório de possível aumento dependente de anticorpos/risco de doença aprimorado por vacina (com foco em hospitalizações e mortes por COVID-19) e informações de segurança relacionadas a doenças imunológicas, doenças neurológicas, eventos adversos de especial juro e outros EAGs.

Monitoramento de segurança pós-licenciamento

De acordo com informações da empresa, em 14 de março de 2021, com base em 35,8 milhões de doses administradas, 6.638 eventos adversos após imunização (EAPV) foram relatados por meio da vigilância de EAPV de rotina na China (2), para uma taxa de notificação geral de 18,5 EAPV/100.000 doses administradas. Sessenta e quatro por cento foram definidas como reações gerais, 14% como reações anormais, 13% como coincidentes, 5% como psicogênicas e 4% indeterminadas. Dos 5427 EAPVs para os quais a causalidade com a Sinovac-CoronaVac não pode ser excluída, os sintomas e o diagnóstico estavam disponíveis para determinação da gravidade para 4990. Um total de 49 casos (0,9%) foram classificados como graves.

Das reações adversas graves, houve seis casos de choque anafilático, cinco casos de púrpura de Henoch-Schönlein, quatro casos de paralisia facial, três casos de edema laríngeo, três casos de desmielinização, três casos de hemorragia cerebral, dois casos de Síndrome de Guillain-Barré e um caso de púrpura trombocitopênica, neuropatia periférica, hemorragia intracraniana, síncope, choque séptico, meningite, sensação de corpo estranho (laríngea), síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, desequilíbrio do sistema nervoso autônomo, perda auditiva súbita, distúrbio hemorrágico, distúrbio de conversão, síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial e tireoidite subaguda (2).

O número total de doenças graves do sangue e do sistema linfático, conforme definidas no MedDRA, relatado em 14 de março de 2021, foi de quatro na China continental (taxa de notificação de 0,01/100.000 doses administradas) e seis globalmente (taxa de notificação de 0,002/100.000). Além disso, até o ponto de corte dos dados, houve seis óbitos, dos quais quatro foram considerados coincidentes; a causa da morte nos outros dois casos ainda não foi esclarecida. Nenhum sinal de preocupação foi identificado pela Sinovac.

Foram notificados EAPVs no Brasil e na Indonésia, com um total de 2.686 casos de reações adversas conhecidas. Fora da China, um total de 162 EAPVs graves foram relatados exclusivamente no Brasil e na Indonésia. O nível de monitoramento de EAPVs varia muito de país para país. Dos 115 indivíduos com EAPV relatados (graves e não graves) em que não foi possível excluir a causalidade com o Sinovac-CoronaVac, os mais comuns foram febre (16), dispnéia (13), morte (10), cefaleia (9), desconforto (8), náusea (8), vômito (7), fadiga (7), paralisia facial (6), diarreia (6), parada cardiorrespiratória (6), convulsão (5), tosse (5), mialgia (5). Entre os EAPV vasculares notificados, ocorreram três casos de hipotensão, dois de púrpura trombocitopênica, dois de palidez, um de trombose arterial e um de anemia hemolítica autoimune.

A segurança pós-autorização foi avaliada recentemente pelo Centro Nacional de Farmacovigilância do Instituto Nacional de Saúde Pública (NIPH) do Chile por meio de um sistema de notificação passiva de eventos adversos da vacina (18). Um total de 3.378.552 doses de Sinovac-CoronaVac foram administradas até o momento. Noventa eventos adversos graves foram relatados após a vacinação com a Sinovac-CoronaVac, resultando em uma taxa de notificação de EAG de 2,7 por 100.000 doses. Sessenta e quatro por cento dos EAGs ocorreram entre adultos mais idosos com mais de 65 anos de idade, que era o grupo-alvo inicial para a vacinação. O evento adverso mais frequente relatado foram sintomas clínicos de anafilaxia. Um total de 49 notificações de anafilaxia foram relatadas, resultando em uma taxa de notificação de 1,69 por 100.000 doses administradas.

Efetividade da vacina

Brasil

A efetividade da vacina foi avaliada entre profissionais de saúde em Manaus, Brasil, usando um desenho de teste negativo pareado (13). Os dados foram coletados no início de 2021, quando a epidemia estava diminuindo de seu pico no final de dezembro de 2020. Nesse momento, a variante SARS-CoV-2 P.1 foi identificada em 75% dos isolados genotipados por vigilância. No contexto da significativa transmissão da P.1, a efetividade da vacina ajustada contra a doença COVID-19 sintomática com pelo menos uma dose de Sinovac-CoronaVac foi de 49,6% (IC 95% 11,3 a 71,4). Os autores relacionam essa estimativa de efetividade mais próxima da eficácia da vacina com um desfecho clínico moderado no estudo (EV = 78%, IC 95% 46,2 a 90,4). Quando os casos assintomáticos foram incluídos, a efetividade da vacina ajustada contra a infecção por SARS-CoV-2 foi de 35,1% (IC 95% -6,6 a 60,5). Um risco aumentado de doença COVID-19 sintomática foi detectado nos primeiros 13 dias após o recebimento da primeira dose [razão de chances ajustada (OR) 1,69, IC 95% 1,09 a 2,64], um fenômeno também observado no ensaio clínico de fase 3 realizado no Brasil e discutido na seção Efetividade da vacina.

Houve limitações para esse estudo. Por causa do surto em declínio, a maioria dos casos ocorreu antes de uma segunda dose ser recebida. Anteriormente, a região havia sido afetada por um grande surto que se estima ter infectado 76% da população (19). Portanto, esses resultados podem não ser generalizáveis para uma população em grande parte não exposta. De fato, um teste prévio positivo para SARS-CoV-2 foi associado a menores chances de COVID-19 sintomática (OR ajustado 0,38, IC 95% 0,17 a 0,87), assim como sexo feminino (OR ajustado de 0,50, IC 95% 0,38 a 0,81). Apenas cinco casos isolados foram genotipados, quatro dos quais eram a variante P.1.

Outro relatório preprint de uma avaliação da efetividade da vacina realizada em São Paulo, Brasil, estimou o número de casos esperados em uma população de profissionais de saúde no mês seguinte à vacinação, com base nos casos de COVID-19 nos seis meses anteriores e nas tendências de casos e mobilidade na população geral naquele período (20). Os números de casos observados foram comparados com os números de casos esperados. Os autores estimaram a efetividade da vacina em 51% (IC 95% 22 a 63) durante a terceira semana após a vacinação, subindo para 74% (IC 95% 57 a 85) na sexta semana após a vacinação. No entanto, essa análise é difícil em vista das múltiplas suposições sobre a comparabilidade entre os profissionais da área da saúde e não profissionais da área da saúde e tendências e previsões de doença. O número total de casos durante o período de observação entre os profissionais de saúde não diminuiu após a vacinação, mas no contexto de um aumento significativo de casos em São Paulo.

Chile

No Chile, foi realizado um estudo de efetividade da vacina de cerca de dois meses após a vacinação por meio do lançamento do programa em um esquema de 0/28 dias (21). 10 milhões de pessoas que recebem atendimento de saúde por meio do Fondo Nacional de Salud (FONASA) foram incluídas na população de vigilância. Como o lançamento nacional teve como alvo primeiramente os adultos mais idosos, a maioria dos mais de 2,5 milhões de pessoas sob vigilância acima de 60 anos de idade foram vacinadas. Mais de 30% da população tinha uma ou mais comorbidades. Embora as informações sobre o genótipo não estivessem uniformemente disponíveis, evidências provenientes de hospitais selecionados do Chile sugerem ampla circulação de P.1 e B.1.1.7. A incidência de COVID-19, incluindo doença de qualquer gravidade, hospitalização, admissão em UTI e morte foi comparada entre as populações vacinadas e não vacinadas. A efetividade da vacina foi ajustada para idade, sexo, região de residência, renda e nacionalidade. A efetividade da vacina foi avaliada em indivíduos totalmente imunizados (≥ 14 dias após a segunda dose) e em indivíduos parcialmente imunizados (≥ 14 dias após a primeira dose). Após o ajuste para vários fatores, incluindo idade, região/nacionalidade, sexo e comorbidades, as estimativas de efetividade da vacina foram semelhantes às estimativas de eficácia e efetividade relatadas anteriormente, com a estimativa mais baixa sendo contra COVID de qualquer gravidade (Tabela 11). Em todas as idades, a efetividade da vacina foi de 67% (IC 95% 65 a 69) contra COVID-19 sintomática, 85% (IC 95% 83 a 97) contra hospitalização, 89% (IC 95% 84 a 92) contra admissão em UTI e 80% (IC 95% 73 a 86) contra morte. A efetividade da vacina foi semelhante quando limitada à faixa etária ≥ 60 anos de idade (Rafael Araos, comunicação pessoal). A vacinação com apenas uma única dose foi significativamente menos efetiva contra todos os desfechos, sugerindo que a conclusão do esquema de duas doses é fundamental para se alcançar proteção suficiente.

Embora não se possa excluir que algum viés possa ter sido introduzido por indivíduos selecionados para vacinação que optaram por não recebê-la, esses dados sugerem uma forte efetividade da vacina, incluindo em adultos ≥ 60 anos de idade. Os ensaios clínicos não determinaram eficácia nesse grupo devido ao pequeno número de participantes.

Tabela 11. Estimativas ajustadas da efetividade da vacina a partir do uso pós-autorização no Chile^a

	Todas as idades		Adultos ≥ 60 anos	
	Imunização parcial	Imunização completa	Imunização parcial	Imunização completa
COVID-19 de qualquer gravidade	16% (14-18)	67% (65-69)	14% (11-17)	67% (65-70)
Hospitalização	37% (32-39)	85% (83-87)	36% (32-40)	83% (80-86)
Internação na UTI	43% (37-43)	89% (84-92)	44% (38-51)	88% (83-91)
Óbito	40% (33-47)	80% (73-86)	41% (33-48)	83% (76-88)

Imunização parcial ≥ 14 dias após a primeira dose; imunização completa ≥ 14 dias após a segunda dose.

^a Fonte: Ref. 20 e R Araos, comunicação pessoal.

Apêndice 1. Resumo de evidências disponíveis de participantes de estudos vacinados com a Sinovac-CoronaVac para análise do SAGE

Devido ao modo pelo qual estão sendo disponibilizados dados para análise, o SAGE levou em consideração dados de preprints e apresentações que não passaram por um processo formal de revisão por pares. Esses insumos são refletidos nos dados a seguir e os números devem ser levados em conta nesse contexto.

Tabela A1.1. Número de participantes de ensaios que foram incluídos no banco de dados clínico de imunogenicidade revisado pelo SAGE^a

Faixa etária	Estudo	Número que recebeu dose autorizada de 3 µg em esquema de 2 doses		Número que recebeu dose alternativa	
		Esquema de 0/14 dias	Esquema de 0/28 dias	Esquema de 0/14 dias	Esquema de 0/28 dias
18-59 anos	Corona-01 fase 1	24	24	24	24
	Corona-01 fase 2	120	120	120	120
	Corona-05 (estudo de bridging)	779	-----	-----	-----
	PROFISCOV (fase 3, Brasil)	5.886	-----	-----	-----
	CoV2-0321 (fase 3, Indonésia)	405	-----	-----	-----
	Fase 3 Chile	245	-----	-----	-----
	Total	7.459	144	144	144
≥ 60 anos	Corona-02 fase 1	-----	24	-----	24
	Corona-02 fase 2	-----	101	-----	199
	Corona-05 (estudo de bridging)	260	-----	-----	-----
	PROFISCOV (fase 3, Brasil)	316	-----	-----	-----
	Fase 3 Chile	25	-----	-----	-----
	Total	601	125	0	223

^a Os dados de segurança do estudo de fase 3 da Turquia estão pendentes.

Tabela A1.2. Número de participantes de ensaios que foram incluídos no banco de dados clínico de imunogenicidade revisado pelo SAGE^a

Faixa etária	Estudo	Número que recebeu dose autorizada de 3 µg em esquema de 2 doses		Número que recebeu dose alternativa	
		Esquema de 0/14 dias	Esquema de 0/28 dias	Esquema de 0/14 dias	Esquema de 0/28 dias
18-59 anos	Corona-01 fase 1	24	24	24	24
	Corona-01 fase 2	120	120	120	120
	Corona-05 (estudo de bridging)	779	-----	-----	-----
	CoV2-0321 (fase 3, Indonésia)	390	-----	-----	-----
	Fase 3 Chile	132	-----	-----	-----
	Total	1.445	144	144	144
≥ 60 anos	Corona-02 fase 1	-----	24	-----	24
	Corona-02 fase 2	-----	100	-----	199
	Corona-05 (estudo de bridging)	260	-----	-----	-----
	Fase 3 Chile	14	-----	-----	-----
	Total	274	124	0	223

Tabela A1.3. Número de participantes de ensaios que foram incluídos no banco de dados clínico de eficácia revisado pelo SAGE

Faixas etárias	Estudo	Número que recebeu dose autorizada de 3 µg em esquema de 2 doses em 0/14 dias	Número que recebeu dose alternativa
18-59	PROFISCOV (fase 3, Brasil)	4.741	0
	CoV2-0321 (fase 3, Indonésia)	798	0
	9026-ASI (fase 3, Turquia)	6.559	0
	TOTAL	12.098	0
> 60 anos	PROFISCOV (fase 3, Brasil)	212	0

^a Há dados de imunogenicidade pendentes para o estudo de fase 3 do PROFISCOV no Brasil (≥ 18 anos) e para o estudo de fase 3 da Turquia (18-59 anos).

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. Esboço do panorama das vacinas candidatas contra a COVID-19. Genebra, Suíça 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>, acessado em 26 de fevereiro).
2. Sinovac. Responses to the SAGE Working Group on Covid-19 Vaccines – Submitted 21 April 2021.
3. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369:77-81. doi: 10.1126/science.abc1932.
4. Sinovac. Common Technical Document submitted to WHO Emergency Use Listing. 2021.
5. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:181-92. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4).
6. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30987-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30987-7).
7. Farma PB. Clinical Trial Report Interim II: A Phase III, Observer-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of the Efficacy, Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 Years in Indonesia. 2021
8. Bueno S, Abarca K, González PA, Gálvez NMS, Soto JA, Duarte LF, et al. Interim Report: Safety and immunogenicity of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 in health Chilean adult in a Phase 3 clinical trial. medRxiv preprint. 2021.
9. Sinovac. Responses to the SAGE Working Group on Covid-19 Vaccines – Submitted 16 March 2021.
10. Palacios R, Batista AP, Nascimento Albuquerque CS, Patiño EG, do Prado Santos J, Pessoa Conde MTR, et al. Efficacy and safety of a COVID-19 inactivated vaccine in healthcare 2 professionals in Brazil: The PROFISCOV study. SSRN. 2021.
11. Sinovac. COVID-19 Vaccine (Vero cell), inactivated. In: Proceedings. SAGE Meeting March 23, 2021, Virtual Meeting.
12. WHO Working Group on the Clinical Characterization and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:E192-E7. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7).
13. Hitchings M, Ranzani OT, Torres MSS, de Oliveira SB, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac in the setting of high SARS-CoV-2 P.1 variant transmission in Brazil: A test-negative case-control study. medRxiv preprint. 2021.
14. ANVISA. Public Opinion for evaluation of request for temporary authorization for emergency use, on an experimental basis, of the adsorbed vaccine covid-19 (inactivated) – Instituto Butantan. 2021.
15. Sinovac. Responses to the SAGE Working Group on Covid-19 Vaccines – Submitted 12 March 2021.
16. Sinovac. Responses to the SAGE Working Group on Covid-19 Vaccines – Submitted 25 February 2021.
17. Souza W, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Toledo-Teixeira DA, Parise PL, et al. Levels of SARS-CoV-2 lineage P.1 neutralization by antibodies elicited after natural infection and vaccination. Pre-print SSRN. 2021.
18. National Centre for Pharmacovigilance Chile. Serious Adverse Events associated with the administration of vaccines against SARS-CoV-2 in Chile, 24 December 2020 to 02 March 2021: Third Statistical Report. 2021.

19. Buss L, Prete Jr CA, Abraham CMM, Mendrone Jr A, Salomon T, de Almeida-Neto C, et al. Three- quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science*. 2021;15. doi: 10.1126/science.abe9728.
20. de Faria E, Guedes AR, Oliveira MS, de Godoy Moreira MV, Maia FL, et al.. Performance of vaccination with CoronaVac in a cohort of healthcare workers (HCW) – preliminary report. medRxiv preprint. 2021.
21. Araos R. Effectiveness of the inactivated CoronaVac vaccine against SARS-CoV-2 in Chile: Preliminary Report. 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/igo/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0062