

# Recomendações provisórias para o uso da vacina Janssen Ad26.COVS.2 (COVID-19)

Orientação provisória

Primeira publicação em 17 de março de 2021

Atualização em 15 de junho de 2021

Atualização em 9 de dezembro de 2021



# OPAS

## Retrospectiva

Esta orientação provisória foi desenvolvida com base na recomendação emitida pelo Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas (SAGE) em imunização, em sua reunião extraordinária de 15 de março de 2021, (1) foi atualizada durante sua reunião extraordinária de 27 de maio de 2021, (2) sendo novamente atualizada em 7 de dezembro de 2021. (3)

Foram coletadas as declarações de interesses de todos os colaboradores externos, sendo elas avaliadas quanto a quaisquer conflitos de interesse. O resumo dos interesses relatados pode ser encontrado no [site da reunião do SAGE](#) e no [site do Grupo de Trabalho do SAGE](#).

A orientação é baseada na evidência resumida no documento de referência sobre o estudo de fase 3 da vacina Janssen Ad26.COVS.2 (COVID-19) (4) e o acompanhamento de longo prazo de um pequeno número de participantes no tocante à durabilidade das respostas imunes humorais e celulares. (5)

Os [Anexos](#) que incluem tabelas GRADE e evidências para recomendações (ETR) também foram atualizados para refletir as recomendações atualizadas. (6)

Todos os documentos referenciados estão disponíveis na página da web SAGE COVID-19: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>.

Essas recomendações provisórias se referem à vacina Ad26.COVS.2, fabricada pela Janssen (Johnson e Johnson). A vacina também é conhecida como vacina contra COVID-19 da Johnson & Johnson/Janssen. No texto subsequente, a vacina será denominada Ad26.COVS.2.

Em 12 de março de 2021, a vacina Ad26.COVS.2 recebeu a Lista de Uso de Emergência (EUL) da Organização Mundial da Saúde (OMS).

## Métodos

O SAGE aplica os princípios da medicina baseada em evidências e estabeleceu um processo metodológico completo para emitir ou atualizar recomendações. Especificamente para vacinas contra a COVID-19, uma descrição detalhada dos processos metodológicos pode ser encontrada no esquema de evidências do SAGE. (7) Esse esquema contém orientações sobre como levar em consideração os dados provenientes de estudos clínicos em apoio à emissão de recomendações baseadas em evidências específicas para vacinas.

## Objetivo geral e estratégia para o uso da vacina Ad26.COVS.2 (COVID-19) da Janssen

A pandemia da COVID-19 causou morbidade e mortalidade significativas em todo o mundo, bem como importantes perturbações sociais, educacionais e econômicas. Há uma necessidade global urgente de vacinas efetivas e seguras, e de disponibilizá-las em escala e de forma equitativa em todos os países.

Como um suprimento suficiente de vacina não estará imediatamente disponível para imunizar todos os que poderiam se beneficiar dela, os países são recomendados a usar o Roteiro de Priorização da OMS (8) e o Esquema de Valores da OMS (9) como orientação

para priorizar os grupos-alvo. Enquanto os suprimentos de vacina forem muito limitados (estágio I do Roteiro de Priorização da OMS), em locais com transmissão comunitária, o Roteiro recomenda que seja dada prioridade inicialmente aos profissionais de saúde em alto risco e aos idosos com e sem comorbidades. À medida que mais vacinas se tornarem disponíveis, devem ser vacinados grupos de prioridade adicionais, conforme descrito no Roteiro de Priorização da OMS, (8) levando em consideração os dados epidemiológicos nacionais e outras considerações relevantes. Além disso, por uma questão de equidade global, enquanto muitas partes do mundo enfrentarem uma escassez extrema de vacinas, os países devem continuar a doar vacinas para o COVAX.

## Desempenho da vacina Ad26.COV2.S (COVID-19) da Janssen

A vacina Ad26.COV2.S contra COVID-19 é baseada em vetor recombinante, não replicante, de adenovírus sorotipo 26 (Ad26), que codifica a proteína da espícula completa e estabilizada do SARS-CoV-2. Essa vacina não contém adjuvantes, conservantes, materiais de origem animal ou tecido fetal.

### Estudos de dose única e estudos pós-introdução:

O estudo de eficácia de fase 3 (ENSEMBLE 1; uma dose) mostrou que uma única dose de Ad26.COV2.S protegeu contra COVID-19 grave a crítica com início pelo menos 14 dias após a administração [116 casos no grupo da vacina versus 348 no grupo placebo; eficácia, 67%; intervalo de confiança ajustado de 95% (IC), 59-73] e pelo menos 28 dias após a administração (66 versus 193 casos; eficácia, 66%; IC de 95% ajustado: 55-75). A eficácia da vacina contra COVID-19 grave/crítica foi de 77% (IC de 95% ajustado: 55-89) para início em  $\geq 14$  dias, e 85% (IC 95% ajustado: 54-97) para início em  $\geq 28$  dias. (10) A eficácia da vacina foi semelhante em diferentes gêneros, idades e grupos étnicos. No momento da análise, o tempo mediano de acompanhamento foi 58 dias, e 55% dos participantes foram acompanhados por dois meses ou mais. Em um acompanhamento posterior dos participantes do estudo, após um acompanhamento mediano de cerca de quatro meses, a eficácia contra a doença sintomática diminuiu para cerca de 50% dois ou mais meses após a vacinação, ao passo que a eficácia contra COVID-19 grave/crítica foi mantida.

Variantes de preocupação: nos EUA, onde novas variantes emergentes de preocupação não eram predominantes no momento do estudo da vacina, a eficácia da vacina, 14 ou mais dias após a vacinação, para COVID-19 moderada a grave foi de 74% (IC de 95%: 65-82), e a eficácia para COVID-19 grave/crítica foi de 78% (IC 95%: 33-95). Na África do Sul, onde a variante Beta (linhagem B.1.351) era a cepa predominante, a eficácia contra COVID-19 moderada a grave (52%, 95% CI: 30-67) foi menor do que nos EUA, sendo semelhante contra COVID-19 grave (73%, IC de 95%: 40-89). No Brasil, onde uma variante da linhagem P.2 era a cepa predominante, a eficácia da vacina contra COVID-19 grave/crítica foi de 68% (IC 95%: 49-81), e contra COVID-19 grave/crítica foi 88% (IC 95%: 8-100).

Os anticorpos neutralizantes e de ligação contra SARS-CoV-2 aumentam ao longo do tempo até aproximadamente três meses após a vacinação primária e permanecem estáveis até pelo menos seis meses após a vacinação em participantes de 18 a 55 anos de idade. Um declínio nas respostas é observado entre seis e oito meses após a vacinação. Em participantes  $\geq 65$  anos de idade, os níveis de anticorpos foram mais baixos e mostraram um declínio mais pronunciado ao longo do tempo. (5) Com base em vários estudos de evidências do mundo real sobre vacinas contra COVID-19 até o momento, a efetividade de uma única dose contra COVID-19 sintomática varia de 51% a 79%, (11, 12) ao passo que a efetividade contra hospitalizações varia de 60% a 96%. (13-16) Nesses estudos, avaliando-se a efetividade ao longo do tempo, a efetividade contra hospitalização e doença grave permanece alta durante os 5-6 meses da duração do estudo, incluindo os meses em que a variante delta emergiu e se tornou dominante nos EUA. (13-16)

No estudo de Sisonke realizado na África do Sul, (17) durante um período de três meses, 477.234 profissionais de saúde foram vacinados em 122 locais de vacinação da África do Sul. A EV derivada de conjuntos de dados que incluíam 215.813 profissionais da saúde foi de 83% (IC 95%: 75-89) para prevenir mortes por COVID-19; 75% (IC 95%: 69-82) para prevenir internações hospitalares que exigem cuidados críticos ou intensivos; e 67% (IC de 95%: 62-71) para prevenir hospitalizações relacionadas à COVID-19. As EVs para todos os três desfechos foram consistentes em três conjuntos de dados. A EV foi mantida em profissionais de saúde mais idosos e nos com comorbidades, incluindo infecção por HIV. A EV permaneceu semelhante ao longo das fases com variantes Beta e Delta dominantes do estudo. O estudo agora também investigará a efetividade da vacina contra a variante Ômicron.

### Estudos de duas doses e estudos de imunogenicidade:

Os resultados da análise primária (corte em 25 de junho de 2021) do estudo de fase 3 em andamento (ENSEMBLE 2; duas doses), (18) em que uma segunda dose da Ad26.COV2.S foi administrada dois meses após a primeira vacinação com a Ad26.

COV2.S (acompanhamento mediano de 36 dias após a segunda dose na fase duplo-cega), mostra que a EV contra COVID-19 grave/crítica (desfecho primário) foi de 75% (IC ajustado de 95%: 55-87) e a EV contra COVID-19 grave/crítico foi de 100% (0 versus 8 casos, IC de 95% ajustado: 33-100), quando avaliado pelo menos 14 dias após a segunda vacinação. O ENSEMBLE 2 foi realizado em várias regiões (América do Norte e do Sul, África, Europa e Ásia) em um momento em que as novas linhagens do vírus estavam surgindo. Uma segunda dose, dois meses após a dose inicial, aumenta substancialmente a eficácia, especialmente contra infecções sintomáticas, incluindo quando causadas por variantes de preocupação do SARS-CoV-2. Nos EUA, a eficácia da vacina de duas doses, com dois meses de intervalo, foi de 94%. Em comparação, a eficácia da vacina de dose única nos EUA foi de 72%. Além disso, no estudo de dose única, a eficácia contra doença sintomática, dois meses após a vacinação, caiu para cerca de 50%.

De modo consistente com os resultados de eficácia, os dados de imunogenicidade indicam que uma dose de reforço dois meses após a dose inicial aumenta substancialmente as respostas imunes humorais (títulos de ELISA), em cerca de quatro vezes em comparação com os níveis de pré-reforço. No geral, a Ad26.COV2.S tem um perfil de reatogenicidade aceitável após a primeira e a segunda dose, sendo que a reatogenicidade após a segunda dose é semelhante ou mais leve do que após a primeira dose.

Nenhum estudo de fase 3 foi conduzido para investigar a eficácia de duas doses administradas com seis meses de intervalo. No entanto, um pequeno estudo de imunogenicidade descobriu que a administração da Ad26.COV2.S seis meses após a dose inicial aumentou os títulos de anticorpos médios geométricos em cerca de 9-12 vezes em relação ao nível obtido 29 dias após a primeira dose.

Até o momento, nenhum estudo de efetividade da vacina foi relatado com base em duas doses.

### **Uso pretendido**

Pessoas com 18 anos ou mais (consulte o Roteiro de Priorização da OMS). (8)

### **Administração**

A vacina recebeu a Lista de Uso de Emergência para uma dose única de 0,5 ml administrada por via intramuscular no músculo deltoide. Com base nos resultados de outro estudo de fase 3 envolvendo duas doses, administradas com dois meses de intervalo, foi mostrado que duas doses podem ter maior eficácia contra todos os desfechos clínicos em comparação com uma dose única. Os países podem escolher usar a Ad26.COV2.S como um esquema de uma ou duas doses, levando em consideração o seguinte:

Muitos países enfrentam graves restrições no fornecimento de vacinas, combinadas com uma alta carga da doença. Uma única dose da vacina é eficaz e facilita o aumento rápido da cobertura vacinal, o que, por sua vez, reduzirá a carga sobre os sistemas de saúde, evitando desfechos de doenças graves. Uma única dose também pode ser uma opção preferida para vacinar populações de difícil acesso.

À medida que os suprimentos de vacina ou a acessibilidade melhorarem, os países devem cogitar a administração de uma segunda dose, começando pelas populações de uso de alta prioridade, conforme descrito no Roteiro de Priorização da OMS. A administração da segunda dose resultará em maior proteção individual contra infecção sintomática e contra doença grave.

Foi demonstrado que um intervalo interdoses mais longo entre as duas doses da Ad26.COV2.S (seis meses em vez de dois meses) resulta em maior aumento na resposta imune humoral (títulos de ELISA), para adultos com idade entre 18-55 anos e para aqueles com idade  $\geq 65$  anos. O intervalo de dois meses aumentou as respostas em 4-6 vezes, e o intervalo de seis meses em 12 vezes (último estudo feito apenas na faixa etária mais jovem). Os países podem, portanto, cogitar o uso de um intervalo de até seis meses.

A OMS recomenda um intervalo interdoses de dois a seis meses. A escolha do intervalo interdoses depende da situação epidemiológica e das necessidades de certas subpopulações.

### **Doses de reforço além da segunda dose**

Ainda é preciso determinar a necessidade e o tempo de administração de doses adicionais além de duas doses.

## Intercambialidade com outras vacinas

Quando uma segunda dose é dada, atualmente é considerado prática padrão a utilização do mesmo produto em ambas as doses. No entanto, a OMS apoia uma abordagem flexível no tocante a esquemas de vacinação homóloga versus heteróloga, levando em consideração o suprimento atual da vacina, as projeções do suprimento de vacinas e outras considerações de acesso com os benefícios e os riscos em potencial dos produtos específicos que estão sendo usados.

Há evidências em evolução que sugerem que esquemas de vacinas heterólogas contra COVID-19 (usando produtos de vacina de diferentes plataformas com EUL da OMS) podem ser mais imunogênicos e efetivos do que os esquemas homólogos, dependendo das plataformas específicas e da ordem dos produtos usados. Em particular, dois estudos demonstraram que nos indivíduos que receberam uma única dose da Ad26.COV.S, uma segunda dose de vacina de mRNA (BNT162b2 ou mRNA-1273) induz concentrações de anticorpos neutralizantes 4-22 vezes maiores do que uma segunda dose da Ad26.COV2.S. (19, 20)

A Ad26.COV.2 também tem a capacidade de aumentar as concentrações de anticorpos seis meses após uma série primária de duas doses de vacina de mRNA com aumentos nas respostas de anticorpos na semana quatro após o reforço comparável a uma terceira dose homóloga de vacina de mRNA, mas com resposta de células T mais elevada. (21)

Os estudos sobre séries primárias heterólogas e reforço devem ser interpretados com cautela, dada a falta de uma correlação estabelecida de proteção ou duração da proteção e os dados de segurança extensos. Nenhuma preocupação importante de segurança foi identificada em relação ao uso da Ad26.COV2.S em esquemas heterólogos, embora o tamanho geral do estudo seja limitado. Não há dados disponíveis sobre a efetividade da vacina após o uso da Ad26.COV2.S em esquemas heterólogos.

As recomendações serão atualizadas à medida que mais informações forem disponibilizadas sobre a intercambialidade entre produtos e plataformas de vacinas.

### Coadministração com vacinas inativadas contra gripe

Com base em evidências limitadas derivadas principalmente de outras vacinas contra COVID-19, é aceitável coadministrar a Ad26.COV2.S com uma vacina inativada contra gripe. As injeções devem ser aplicadas em braços diferentes quando as duas vacinas forem administradas na mesma consulta. Recomenda-se monitorização contínua de farmacovigilância.

### Coadministração com vacinas diferentes das vacinas inativadas contra gripe

Não há dados de coadministração disponíveis para outras vacinas vivas ou inativadas. Deve haver intervalo mínimo de 14 dias entre a administração desta vacina e qualquer outra vacina, exceto a vacina contra gripe. Esta recomendação será atualizada à medida que dados sobre a coadministração com outras vacinas, inclusive vacinas vivas, estiverem disponíveis.

### Contraindicações

Uma história de anafilaxia a qualquer componente da vacina é uma contraindicação à vacinação.

### Precauções

No COV3001, não foram observados casos que atendessem os critérios de reação alérgica da Brighton Collaboration. No entanto, em um estudo aberto realizado na África do Sul, ocorreu um caso de reação alérgica que atendia os critérios da Brighton Collaboration.

Assim como para todas as vacinas contra a COVID-19, a Ad26.COV2.S deve ser administrada em serviços de saúde, com tratamento médico adequado disponível, em caso de reações alérgicas. Como medida de precaução, deve-se assegurar um período de observação de 15 minutos após a vacinação.

Em 31 de agosto de 2021, estima-se que cerca de 33,5 milhões de doses da Ad26.COV2.S ( $5 \times 10^{10}$  vp) tenham sido administradas em todo o mundo (cerca de 14,3 milhões de doses nos EUA, 13,6 milhões de doses no Espaço Econômico Europeu, e 5,6 milhões de doses no restante do mundo). (18) Com base na vigilância de segurança pós-comercialização, as seguintes questões de segurança foram identificadas: síndrome de trombose com trombocitopenia (STT), síndrome de Guillain-Barré (SGB) e síndrome de extravasamento capilar (SEC).

A STT foi relatada como aproximadamente duas por milhão de doses administradas. A maioria dos casos (69%) foi relatada nos EUA e em faixas etárias abaixo de 65 anos (83%), 45% em homens e 55% em mulheres. O tempo médio e mediano até o início (TTO) do evento foram de 16,5 e 12 dias, respectivamente. .

A SGB foi relatada como 7-8 por milhão de doses administradas, com a maioria dos casos (64%) relatada nos EUA. As idades média e mediana foram 53,1 e 55 anos, respectivamente, com variação de 22 a 87 anos, e envolveram mais homens (64%) do que mulheres (36%). O TTO médio e mediano do evento após a vacinação foi de 36 dias e 14 dias, respectivamente. A incidência anual esperada de SGB é estimada em 4,15 por 100.000 pessoas. Com base em uma janela de risco de 42 dias para SGB após a vacinação, isso se aproxima de um risco esperado de 4-5 casos por milhão. Os profissionais de saúde devem estar alertas para possíveis sinais e sintomas de SGB para garantir um diagnóstico oportuno e preciso (ou para descartar outras causas) e manejo de casos em potencial.

Foram relatados casos muito raros de SEC (0,21 por milhão de doses administradas), alguns em pessoas com história anterior de SEC, e alguns com desfecho fatal. O TTO médio e mediano foi de 1,3 dias e 1 dia, respectivamente.

Em países com transmissão contínua do SARS-CoV-2, o benefício da vacinação na proteção contra COVID-19 supera em muito os riscos de STT, SGB e SEC. No entanto, as avaliações de risco-benefício podem diferir de país para país, e os países devem levar em consideração sua situação epidemiológica, riscos em nível individual e populacional, disponibilidade de outras vacinas e opções alternativas de mitigação de risco. A relação risco-benefício é maior em faixas etárias mais avançadas, pois o risco de desfechos de doença COVID-19 grave, incluindo eventos tromboembólicos relacionados à COVID-19, aumenta com a idade.

Qualquer pessoa com doença febril aguda (temperatura corpórea acima de 38,5°C) deve adiar a vacinação até que esteja afebril.

## Vacinação de populações específicas

### **Populações para as quais estão disponíveis dados comprobatórios de estudos clínicos e de imunogenicidade**

#### **Idosos**

O risco de COVID-19 grave e morte aumenta acentuadamente com a idade. Os dados dos estudos de fase 3 indicam que a eficácia e a segurança da vacina são comparáveis em todas as faixas etárias (acima de 18 anos). A vacinação é recomendada para pessoas idosas.

#### **Pessoas com comorbidades**

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 comorbidades, incluindo aquelas que as colocam em maior risco de ter COVID-19 grave. As comorbidades estudadas no estudo clínico de fase 3 incluem hipertensão, doença pulmonar crônica, doença cardíaca importante, obesidade, diabetes e infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). A vacinação é recomendada para pessoas com essas comorbidades, que foram identificadas como passíveis de aumentar o risco de COVID-19 grave.

### **Populações para as quais existem dados limitados ou nenhum dado de estudos clínicos**

#### **Crianças e adolescentes com menos de 18 anos**

Para a maioria das crianças e dos adolescentes, o perfil da doença é menos grave. Atualmente, não existem dados de eficácia ou segurança para crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos. Até que tais dados estejam disponíveis, não se recomenda, em geral, a vacinação de indivíduos com menos de 18 anos de idade.

#### **Gestantes**

Gestantes com COVID-19 apresentam maior risco de desenvolver doença grave, com risco aumentado de admissão na unidade de terapia intensiva e ventilação invasiva, em comparação com mulheres não grávidas em idade reprodutiva. A COVID-19 na gravidez também está associada a um risco aumentado de parto prematuro e de recém-nascidos que exigem cuidados intensivos neonatais. Também pode estar associada a um risco aumentado de mortalidade materna. (22-24) Gestantes idosas (com 35 anos ou mais), ou com alto índice de massa corporal, ou com comorbidade existente – como diabetes ou hipertensão – correm risco particularmente alto de desfechos graves decorrentes da COVID-19.

A Ad26.COV2.S é uma vacina não replicante. Não foram identificadas questões de segurança após a vacinação de mais de 600 gestantes, usando a plataforma da vacina Ad26 para vacinas contra outros patógenos, como o vírus ebola. Os estudos sobre toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento em animais não mostraram danos ao desenvolvimento fetal. Mais estudos estão planejados em gestantes nos próximos meses, incluindo um subestudo sobre gestação e um registro de exposição na gestação. (25) Conforme os dados desses estudos se tornarem disponíveis, as recomendações sobre vacinação serão atualizadas em conformidade a eles.

Nesse interim, a OMS somente recomenda o uso da Ad26.COV2.S na gravidez se os benefícios da vacinação para a gestante superarem os riscos em potencial. Para ajudar as gestantes adultas e adolescentes a fazer essa avaliação, elas devem receber informações sobre os riscos da COVID-19 na gravidez (incluindo, por exemplo, que algumas gestantes apresentam risco aumentado de infecção ou têm comorbidades que se somam aos seus riscos de doença grave), os prováveis benefícios da vacinação no contexto epidemiológico local e as limitações atuais dos dados de segurança em gestantes. A OMS não recomenda teste de gravidez antes da vacinação. A OMS não recomenda adiar ou interromper a gravidez por causa da vacinação.

### Lactantes

A amamentação oferece benefícios substanciais à saúde para as lactantes e seus filhos amamentados. Prevê-se que a efetividade da vacina seja semelhante em lactantes e outros adultos. Não há dados disponíveis sobre os benefícios e riscos em potencial da vacina para crianças amamentadas. No entanto, como a Ad26.COV2.S não é uma vacina de vírus vivo, é biológica e clinicamente improvável que represente um risco para a criança amamentada. Com base nessas considerações, a OMS recomenda o uso dessa vacina em mulheres lactantes como em outras mulheres adultas que não amamentam. A OMS não recomenda interromper a amamentação por causa da vacinação.

### Pessoas moderada e gravemente imunocomprometidas, incluindo pessoas com HIV com contagem de células CD4 < 200 células/ $\mu$ l

As pessoas moderada e gravemente imunocomprometidas (ICPs, sigla derivada do inglês *immunocompromised persons*) estão em maior risco de COVID-19 grave, independentemente da idade, embora o aumento da idade continue a ser um cofator importante. Para fins desta recomendação provisória, as pessoas moderada e gravemente imunocomprometidas incluem aquelas com câncer ativo, receptores de transplante, com imunodeficiência e sob tratamento ativo com imunossupressores. Isso também inclui pessoas com HIV com contagem atual de células CD4 < 200 células/ $\mu$ l, com evidência de uma infecção oportunista, sem tratamento para HIV e/ou com uma carga viral detectável (ou seja, doença por HIV avançada)<sup>1</sup>. Para mais detalhes, ver (26).

Os dados disponíveis sobre produtos de vacina contra COVID-19 na EUL da OMS sugerem que a efetividade e a imunogenicidade da vacina são menores em ICPs em comparação com pessoas sem condições imunocomprometedoras. (26) As evidências emergentes sugerem que uma dose adicional incluída em uma série primária estendida aumenta as respostas imunológicas em algumas ICPs. (27)

A OMS recomenda segunda dose para ICPs com 18 anos ou mais. As evidências disponíveis (26) sugerem que essa dose deva ser dada 1-3 meses após a primeira dose para aumentar a proteção o mais rápido possível em ICPs. O momento mais apropriado para a segunda dose pode variar dependendo da situação epidemiológica e da extensão e do momento da terapia imunossupressora, devendo ser discutido com o médico assistente. Não há dados disponíveis para determinar a necessidade e o momento de uma terceira dose. À medida que mais dados forem disponibilizados, estas orientações serão atualizadas.

Dado que a proteção pode permanecer inadequada em uma parte das pessoas imunocomprometidas, mesmo após a administração de uma dose adicional, a OMS recomenda ainda que os contatos próximos (em particular os cuidadores) desses indivíduos devam ser vacinados se elegíveis (de acordo com os produtos de vacinas específicos que receberam EUL). É preciso também que haja

<sup>1</sup> **Câncer ativo:** tratamento imunossupressor ativo para tumor sólido ou malignidade hematológica (incluindo leucemia, linfoma e mieloma) ou dentro de 12 meses após o término desse tratamento. **Transplantados:** recebimento de transplante de órgão sólido e realização de terapia imunossupressora; recebimento de transplante de células-tronco (dentro de dois anos após o transplante ou recebendo terapia imunossupressora). **Imunodeficiência:** imunodeficiência primária severa; diálise crônica. **HIV** com contagem atual de CD4 < 200 células/ $\mu$ l e/ou sem supressão viral. **Imunossupressores:** tratamento ativo que causa imunossupressão significativa (incluindo corticosteroides em altas doses), agentes alquilantes, antimetabólitos, medicamentos imunossupressores relacionados a transplantes, agentes quimioterápicos para câncer, bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) e outros medicamentos que são significativamente imunossupressores ou quimioterapia imunossupressora ou radioterapia nos seis meses anteriores.



medidas sociais e de saúde pública adicionais em nível da família para proteger as pessoas imunocomprometidas, dependendo das circunstâncias epidêmicas locais.

### **Pessoas com HIV sob terapia antirretroviral (TARV) que estejam estáveis**

As pessoas com HIV podem ter maior risco de COVID-19 grave. Nos participantes dos estudos clínicos de fase 3 com HIV bem controlado, não houve diferenças relatadas nos sinais de segurança. As pessoas HIV-positivas que estiverem bem controladas com terapia antirretroviral altamente ativa e fizerem parte de um grupo recomendado para vacinação podem ser vacinadas. O estudo Sisonke, na África do Sul, mostrou elevada EV em pessoas com HIV. (17) 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. Não é necessário realizar exames para infecção pelo HIV antes da administração da vacina.

### **Pessoas que já tiveram infecção por SARS-CoV-2**

Pode ser administrada vacinação independentemente de haver história pregressa de infecção sintomática ou assintomática por SARS-CoV-2. Não é recomendado realizar teste viral ou sorológico para infecção prévia com o propósito de tomada de decisão sobre a vacinação. Os dados disponíveis das análises conjuntas indicam que a vacina é segura em pessoas com evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2. Os dados atualmente disponíveis indicam que é incomum haver reinfeção sintomática dentro de seis meses após uma infecção inicial. Não se conhece ainda o intervalo ideal entre a infecção natural e a vacinação. Dado o fornecimento limitado de vacina, as pessoas com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR podem decidir adiar a vacinação por seis meses. No entanto, dados emergentes indicam que infecções de escape de imunidade ocorrem em locais onde variantes de preocupação estejam circulando. Nesses contextos, é aconselhável a imunização precoce após a infecção, como, por exemplo, dentro de 90 dias. Quando mais dados sobre a duração da imunidade após a infecção natural estiverem disponíveis, a duração desse período pode ser revisada.

### **Pessoas com COVID-19 aguda atual**

Pessoas com COVID-19 aguda confirmada por PCR não devem ser vacinadas até que se recuperem da doença aguda, e os critérios para descontinuação do isolamento sejam atendidos. Não se conhece ainda o intervalo ideal entre a infecção natural e a vacinação, mas imagina-se que seja de três meses.

### **Pessoas que receberam anteriormente terapia passiva de anticorpos para COVID-19**

Atualmente, não existem dados sobre a segurança ou eficácia da vacinação em pessoas que receberam anticorpos monoclonais ou plasma convalescente como parte do tratamento para COVID-19. Portanto, como medida de precaução, a vacinação deve ser adiada por pelo menos 90 dias para evitar a interferência do tratamento com anticorpos com as respostas imunes induzidas pela vacina.

## **Situações especiais**

As pessoas que se encontram em locais como campos de refugiados e de detenção, prisões, favelas e outros locais com alta densidade populacional, onde não seja possível implementar o distanciamento físico, devem ser priorizadas para vacinação, conforme descrito no Roteiro de Priorização da OMS, (4) levando em consideração os dados epidemiológicos nacionais, o fornecimento de vacinas e outras considerações relevantes.

Conforme observado no Roteiro de Priorização da OMS, os programas nacionais devem dar atenção especial aos grupos desproporcionalmente afetados pela COVID-19 ou que enfrentam iniquidades em saúde como resultado de iniquidades sociais ou estruturais. Deve-se identificar esses grupos, abordar as barreiras à vacinação e desenvolver programas para permitir o acesso equitativo às vacinas.

No atual período de oferta muito limitada de vacinas, a vacinação preferencial de viajantes internacionais contraria o princípio da equidade. A OMS atualmente recomenda a vacinação de viajantes apenas se estiverem no grupo de alto risco, ou de ambientes epidemiológicos identificados no Roteiro de Priorização da OMS. (4) Com o aumento da oferta de vacinas, essas recomendações serão revisadas.

## Outras considerações

### Variantes do SARS-CoV-2

Os vírus SARS-CoV-2 passam por evolução. Algumas novas variantes do vírus podem estar associadas com maior transmissibilidade, gravidade da doença, risco de reinfeção, ou uma mudança na composição do antígeno, resultando em menor efetividade da vacina.

A OMS atualmente recomenda o uso da vacina Ad26.COV2.S segundo o Roteiro de Priorização, (4) mesmo que estejam presentes variantes no país. Os países devem realizar uma avaliação de riscos-benefícios, conforme a situação epidemiológica local, incluindo a gama de variantes dos vírus circulantes. Há uma necessidade premente de abordagem coordenada de vigilância e avaliação das variantes e seu impacto em potencial na efetividade das vacinas. A OMS vai continuar a monitorar a situação; e à medida que novos dados estiverem disponíveis, as recomendações serão devidamente atualizadas.

### Testes de SARS-CoV-2

O recebimento prévio da vacina não afetará os resultados de testes de amplificação de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 ou de testes de antígeno para diagnóstico de infecção aguda/atuais por SARS-CoV-2. No entanto, é importante observar que os testes de anticorpos atualmente disponíveis para SARS-CoV-2 avaliam os níveis de IgM e/ou IgG contra a proteína da espícula ou do nucleocapsídeo do vírus. A vacina contém a proteína da espícula; portanto, um teste positivo de IgM ou IgG contra a proteína da espícula viral pode indicar infecção prévia ou vacinação anterior. Para avaliar a evidência de infecção prévia em um indivíduo que recebeu a Ad26.COV2.S, deve ser usado um teste que avalie especificamente IgM ou IgG contra a proteína do nucleocapsídeo. Um resultado positivo em um teste baseado na proteína do nucleocapsídeo indica infecção prévia, ao passo que se espera um resultado negativo em um teste baseado na proteína do nucleocapsídeo após a vacinação (a menos que tenha ocorrido uma infecção natural). O teste de anticorpos não é atualmente recomendado para avaliar a imunidade contra COVID-19 após a vacinação com Ad26.COV2.S.

### Papel das vacinas entre outras medidas preventivas

Como ainda não há evidências suficientes de um efeito da vacina na transmissão, as intervenções não farmacêuticas devem continuar, incluindo o uso de máscaras faciais, distanciamento físico, lavagem das mãos e outras medidas apropriadas em locais específicos, dependendo da epidemiologia da COVID-19 e do risco em potencial das variantes emergentes. As recomendações dos governos sobre intervenções não farmacêuticas devem continuar a ser seguidas pelas pessoas vacinadas, bem como por aqueles que ainda não foram vacinados. Esse conselho será atualizado conforme as informações sobre o impacto da vacinação na transmissão do vírus e na proteção indireta na comunidade forem avaliadas.

### Envolvimento da comunidade e comunicação efetiva

O envolvimento da comunidade e a comunicação efetiva (incluindo a comunicação de risco) são essenciais para o sucesso dos programas de vacinação contra COVID-19. As decisões de priorização devem ser feitas por meio de processos transparentes baseados em valores compartilhados, nas melhores evidências científicas disponíveis e na representação e contribuição adequadas das partes afetadas. Além da comunicação sobre o mecanismo de ação das vacinas de vetor viral, precisam ser reforçados os dados de eficácia e segurança provenientes de estudos clínicos e estudos pós-comercialização, assim como as taxas de mortalidade esperada, desfechos maternos e neonatais e taxas de eventos adversos de interesse especial (EAIE) nos grupos priorizados para vacinação. As estratégias devem incluir: (i) comunicações culturalmente aceitáveis e linguisticamente acessíveis sobre a vacinação contra a COVID-19 disponibilizadas de forma gratuita; (ii) engajamento comunitário ativo e envolvimento de líderes de opinião da comunidade, e vozes confiáveis para melhorar a conscientização e compreensão de tais comunicações; e (iii) inclusão de opiniões de diversas partes interessadas e afetadas na tomada de decisões. Esses esforços são especialmente importantes em subpopulações que não estejam familiarizadas com os sistemas de saúde e imunização ou que não confiem neles.

### Logística da vacinação

A vacina é fornecida aos países à temperatura de -20°C, com vida útil de 24 meses, em frasco multidoses contendo cinco doses (0,5 ml cada). A vacina pode ser armazenada entre 2°C e 8°C, por 4,5 meses. Uma vez descongelada, a vacina não deve ser congelada novamente. Os frascos devem ficar protegidos da luz. Após a primeira dose ser retirada, o frasco deve ser mantido entre 2°C e 8°C, por, no máximo, seis horas, em conformidade com a norma para frascos multidose abertos da OMS. Quaisquer doses remanescentes em um frasco aberto devem ser descartadas após seis horas, ou no final do período de imunização, o que ocorrer primeiro.



Ao programar a vacinação para grupos ocupacionais, por exemplo, profissionais de saúde, deve-se levar em consideração o perfil de reatogenicidade da vacina Ad26.COVID-19 observado em estudos clínicos, que pode eventualmente ocasionar afastamento do trabalho nas 24 a 48 horas após a vacinação.

Ao considerar as implicações do programa na implementação dessas recomendações, deve-se dar atenção especial à equidade, incluindo a viabilidade, a aceitabilidade e a efetividade do programa em locais com recursos limitados.

## Recomendações sobre como abordar as lacunas de conhecimento atuais por meio de pesquisas adicionais

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

- Vigilância e monitoramento da segurança:
  - eventos adversos graves, como miocardite, síndrome de trombose com trombocitopenia (STT), anafilaxia e outras reações alérgicas graves;
  - casos de síndrome inflamatória multissistêmica após vacinação, casos de COVID-19 após vacinação que resultem em hospitalização ou morte;
  - taxas esperadas de EAIEs (incluindo eventos tromboembólicos, trombose do seio venoso cerebral e síndrome de trombose com trombocitopenia), desfechos maternos e neonatais e mortalidade em grupos priorizados para vacinação;
  - Incidência de STT por região da OMS, idade e sexo.
- Efetividade da vacina:
  - efetividade da vacina em relação às novas variantes do vírus;
  - efetividade da vacina ao longo do tempo após duas doses versus uma dose;
  - estudos sobre reforço com segunda dose, vacinas heterólogas ou ajustadas para variantes;
  - estudos para investigar se essa vacina reduz a transmissão do SARS-CoV-2 e a excreção viral;
  - avaliação e relatório de infecções de escape de imunidade e informações sobre sequenciamento de vírus;
  - estudos comparativos com outras vacinas sobre a extensão e duração da imunidade usando neutralização padronizada, estudos de células T e imunidade da mucosa;
  - efetividade da vacina contra doenças pós-COVID-19.
- Subpopulações:
  - estudos prospectivos sobre a segurança desta vacina em gestantes e lactantes;
  - imunogenicidade e segurança da vacinação em pessoas com menos de 18 anos;
  - dados sobre segurança da vacinação em pessoas imunocomprometidas, incluindo pessoas com HIV e pessoas com doenças autoimunes.
- Logística da vacinação:
  - estudos sobre imunogenicidade e segurança da coadministração com outras vacinas, incluindo a vacina pneumocócica e a vacina contra gripe, em adultos e idosos;
  - estudos de intercambialidade e *mix and match*, dentro e entre as plataformas de vacinas contra a COVID-19.
- 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;
  - modelagem para determinar os prós e contras do uso das vacinas com efetividade reduzida contra variantes emergentes;
  - estudos sobre reforço com formulações atualizadas das vacinas.

## Tabela de atualizações

Seção	Justificativa para a atualização
Segunda dose	Desde a primeira emissão desta vacina, o estudo ENSEMBLE 2 foi publicado, o qual mostrou dados de eficácia de duas doses administradas com dois meses de intervalo. As recomendações provisórias foram atualizadas para refletir essas descobertas.
Intercambialidade entre produtos e plataformas de vacinas	Dados emergentes recentes de estudos de combinação e correspondência levaram a uma atualização nesta seção para permitir também o uso de esquemas heterólogos

Considerações sobre esquemas de uma ou duas doses e sobre intervalos interdoses	Pontos a considerar pelos países que estão decidindo a introdução de uma segunda dose, incluindo considerações sobre o intervalo interdoses.
Segurança	Em 31 de agosto de 2021, estima-se que cerca de 33,5 milhões de doses da Ad26.COV2.S ( $5 \times 10^{10}$ vp) tenham sido administradas em todo o mundo (cerca de 14,3 milhões de doses nos EUA, 13,6 milhões de doses no Espaço Econômico Europeu e 5,6 milhões de doses no restante do mundo. A seção sobre segurança e precauções foi atualizada para refletir os mais recentes dados publicados sobre síndrome de Guillain-Barré, síndrome de trombose com trombocitopenia e síndrome de extravasamento capilar.
Gestantes e lactantes	O texto foi atualizado para refletir as evidências mais recentes sobre a vacinação de gestantes.
Pessoas imunocomprometidas	Atualizado com base na declaração de boas práticas da OMS para pessoas imunocomprometidas em relação à COVID-19
Coadministração com vacinas inativadas contra gripe	Atualizado para refletir as deliberações do SAGE de outubro de 2021 sobre a coadministração de vacinas contra COVID-19 com vacinas inativadas contra gripe

## Fonte de financiamento

Os membros do SAGE e os membros do grupo de trabalho SAGE não recebem qualquer remuneração da Organização por nenhum trabalho relacionado ao SAGE. O secretariado SAGE é financiado por contribuições básicas para a OMS.

## Agradecimentos

Este documento foi desenvolvido em consulta com:

Externos: membros atuais do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas (SAGE) em imunização e o [Grupo de Trabalho do SAGE sobre Vacinas contra COVID-19](#).

OMS: Annelies Wilder-Smith, Joachim Hombach, Melanie Marti, Katherine O'Brien.

## Referências

1. OMS. Reunião extraordinária do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) – 15 de março de 2021. ([https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/03/15/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-\(sage\)-15-march-2021](https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/03/15/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)-15-march-2021), acessado em 28 de maio de 2021).
2. OMS. Reunião extraordinária do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) – 27 de maio de 2021. ([https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/05/27/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-\(sage\)-27-may-2021](https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/05/27/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)-27-may-2021), acessado em 28 de maio de 2021).
3. OMS. Reunião extraordinária do Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) – 7 de dezembro de 2021. 2021 ([https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/12/07/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-\(sage\)-7-december-2021](https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/12/07/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)-7-december-2021), acessado em 8 de dezembro de 2021).
4. OMS. Documento de referência sobre a vacina Janssen Ad26.COV2.S (COVID-19): documento de referência para as recomendações provisórias da OMS para o uso da vacina Ad26.COV2.S (COVID-19), 17 de março de 2021. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COV2.S-background-2021.1>, acessado em 8 de dezembro de 2021).
5. Barouch DH, Stephenson KE, Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M *et al.* Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;385:951-3. doi: 10.1056/NEJMc2108829.
6. OMS. Anexos às recomendações provisórias para o uso da vacina Janssen Ad26.COV2.S. (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COV2.S-GRADE-ETR-annexes>, acessado em 8 de dezembro de 2021).
7. Evidências para recomendações para vacinas contra COVID-19: esquema de evidências. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020. (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-SAGE-Framework-Evidence-2020-1/>, acessado em 15 de outubro de 2021).
8. OMS. Roteiro de priorização do uso de vacinas contra COVID-19 no contexto de fornecimento limitado, do SAGE da OMS. (<https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>, acessado em 8 de dezembro de 2021).

9. Esquema de valores para a alocação e priorização da vacinação contra COVID-19, do SAGE da OMS. 2020 ([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), acessado em 4 de junho de 2021).
10. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cardenas V, Shukarev G, Grinsztejn B *et al.* Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:2187-201. doi: 10.1056/NEJMoa2101544.
11. Martinez-Baz I, Trobajo-Sanmartin C, Miqueleiz A, Guevara M, Fernandez-Huerta M, Burgui C *et al.* Product-specific COVID-19 vaccine effectiveness against secondary infection in close contacts, Navarre, Spain, April to August 2021. *Euro Surveill.* 2021;26. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.39.2100894.
12. Vaccine effectiveness of Ad26.COV2.S against symptomatic COVID-19 and clinical outcomes in Brazil: a test-negative study design. . medRxiv. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.15.21265006>
13. Polinski JM, Weckstein AR, Batech M, Kabelac C, Kamath T, Harvey R *et al.* Effectiveness of the Single-Dose Ad26.COV2.S COVID Vaccine. medRxiv. 2021:2021.09.10.21263385. doi: 10.1101/2021.09.10.21263385.
14. Lin D-Y, Gu Y, Wheeler B, Young H, Holloway S, Sunny SK *et al.* Effectiveness of Covid-19 Vaccines in the United States Over 9 Months: Surveillance Data from the State of North Carolina. medRxiv. 2021:2021.10.25.21265304. doi: 10.1101/2021.10.25.21265304.
15. Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R *et al.* Covid-19 Vaccine Effectiveness in New York State. *New England Journal of Medicine.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2116063.
16. Robles Fontán MM, Nieves EG, Gerena IC, Irizarry RA. Time-Varying Effectiveness of Three Covid-19 Vaccines in Puerto Rico. medRxiv. 2021:2021.10.17.21265101. doi: 10.1101/2021.10.17.21265101.
17. Bekker LG. Effectiveness of the Ad26.COV2.S vaccine in health care workers in South Africa. *Lancet* 2021;in print.
18. FDA. COVID-19 Vaccine Ad26.COV2.S. Vaccines and related Biological Products Advisory Committee. Data da reunião: 15 de outubro de 2021. ([www.fda.gov/media/152954/download](http://www.fda.gov/media/152954/download), acessado em 19 de novembro de 2021).
19. Sablerolles R. Immunogenicity and reactogenicity of booster vaccinations after Ad26.COV2.S priming. medRxiv. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.18.21264979>.
20. Atmar RL. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. medRxiv. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>.
21. Tan CS. Ad26.COV2.S or BNT162b2 Boosting of BNT162b2 Vaccinated Individuals. medRxiv. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.02.21267198>
22. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A *et al.* Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatrics.* 2021;175:817-26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
23. Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, Hohmann S, Hameed AB, Jolley J *et al.* Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open.* 2021;4:e2120456-e. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20456.
24. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T *et al.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.
25. A Study of Ad26.COV2.S in Healthy Pregnant Participants (COVID-19) (HORIZON 1). 2021 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04765384?term=Ad26.COV2.S&cond=COVID-19&draw=2&rank=3>, acessado em 25 de outubro de 2021).
26. OMS. Recomendações provisórias para uma série primária estendida com uma dose adicional de vacina na vacinação contra COVID-19 para pessoas imunocomprometidas. 2021 ([https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-immunocompromised-persons](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-immunocompromised-persons), acessado em 26 de outubro de 2021).
27. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C *et al.* Randomized Trial of a Third Dose of mRNA- 1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021;385:1244-6. doi: 10.1056/NEJMc2111462.

A OMS continua a monitorar a situação de perto para identificar quaisquer mudanças que possam afetar esta orientação provisória. Se houver mudança em algum dos fatores, a OMS publicará uma atualização. Caso contrário, este documento de orientação provisório expirará dois anos após sua data de publicação.

© Organização Pan-Americana da Saúde 2022.

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-19/22-0005