

Anexos às recomendações de uso da vacina Pfizer-BioNTech BNT162b2 contra COVID-19

Classificação das evidências – Tabelas de evidências para recomendação

Primeira publicação em 14 de janeiro de 2021 (Incluído no documento de referência)

Atualizado em 15 de junho de 2021

Atualizado em 19 de novembro de 2021



OPAS

Retrospectiva

Estes são os anexos das [Recomendações provisórias para uso da vacina Pfizer-BioNTech BNT162b2](#). Os Anexos 1-8 contêm tabelas que resumem a classificação das recomendações, avaliação, desenvolvimento e análise (GRADE). Os Anexos 9-12 contêm as tabelas do esquema de evidências para recomendações do SAGE (tabelas ETR). As tabelas ETR são baseadas no pacote de trabalho DECIDE 5: Estratégias de comunicação de evidências para orientar as decisões sobre intervenções no sistema de saúde e na saúde pública. Evidências para uma recomendação (para uso pelo painel de orientações) (www.decide-collaboration.eu/, acessado em 5 de novembro de 2021).

Sumário

Retrospectiva.....	1
Anexo 1. Tabela GRADE: Eficácia da vacina BNT162b2 em adultos.....	2
Anexo 2. Tabela GRADE: Segurança da vacina BNT162b2 em adultos.....	3
Anexo 3. Tabela GRADE: Eficácia da vacina BNT162b2 em adultos mais idosos.....	4
Anexo 4. Tabela GRADE: Segurança da vacina BNT162b2 em adultos mais idosos.....	5
Anexo 5. Tabela GRADE: Eficácia da vacina BNT162b2 em indivíduos com comorbidades.....	6
Anexo 6. Tabela GRADE: Segurança da vacina BNT162b2 em indivíduos com comorbidades.....	7
Anexo 7. Tabela GRADE: Eficácia da vacina BNT162b2 em crianças (12-15 anos).....	8
Anexo 8. Tabela GRADE: Segurança da vacina BNT162b2 em crianças (12-17 anos).....	9
Anexo 9. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina BNT162b2 em adultos.....	10
Anexo 10. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina BNT162b2 em adultos mais idosos.....	15
Anexo 11. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina BNT162b2 em indivíduos com comorbidades.....	21
Anexo 12. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina BNT162b2 em crianças (12-15 anos).....	27

Anexo 1. Tabela GRADE: Eficácia da vacina BNT162b2 em adultos

População:	Adultos (16-55 anos)			
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2			
Comparação:	Placebo/controle ativo			
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)			
<i>Qual é a eficácia de duas doses da vacina BNT162b2 em comparação com placebo/controle ativo na prevenção de COVID-19, confirmada por PCR, em adultos (16 e 55 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial ^a		1/ ECR (1, 2)	4
	Fatores que diminuem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^b	Não grave	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Indiretividade	Não grave	0
		Imprecisão	Não grave	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			4
Resumo dos achados	Declaração sobre a qualidade da evidência		As evidências apoiam alto nível de confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito no desfecho de saúde (nível 4).	
	Conclusão		Estamos muito confiantes de que duas doses da vacina BNT162b2 são eficazes na prevenção da COVID-19 confirmada por PCR em adultos (com idade entre 16- 55 anos).	

^a A alta efetividade da vacina BNT162b2 foi confirmada em estudos observacionais pós-introdução.

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

Anexo 2. Tabela GRADE: Segurança da vacina BNT162b2 em adultos

População:		Adultos (16-55 anos)		
Intervenção:		Duas doses da vacina BNT162b2		
Comparação:		Placebo/controle ativo		
Desfecho:		Eventos adversos graves pós-vacinação		
<i>Qual é o risco de eventos adversos graves pós-vacinação com BNT162b2 em comparação com placebo/controle ativo em adultos (16 e 55 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		2/ ECR (1-3) ^a	4
	Fatores que diminuem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^b	Não grave	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Indiretividade	Não grave	0
		Imprecisão	Não grave	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			
Resumo dos achados	Declaração sobre a qualidade da evidência		As evidências apoiam um alto nível de confiança de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito no desfecho de saúde (nível 4).	
	Conclusão		Estamos confiantes de que o risco de eventos adversos graves após uma ou duas doses da vacina BNT162b2 em adultos (com idade entre 16-55 anos) é baixo. Um sinal muito raro de miocardite/pericardite foi relatado recentemente com o uso das vacinas de mRNA contra COVID-19. Esses casos ocorreram com mais frequência em homens mais jovens (16-24 anos) e da segunda dose da vacina, geralmente poucos dias após a vacinação.	

^a Vários países relataram miocardite e pericardite em indivíduos que receberam a vacina de mRNA contra COVID-19.

^b Para as avaliações de risco de viés usando a ferramenta de risco de viés Cochrane revisada para ensaios randomizados (RoB 2), ver: www.covid-nma.com/vaccines.

Anexo 3. Tabela GRADE: Eficácia da vacina BNT162b2 em adultos mais idosos

População:	Adultos mais idosos (com idade > 55 anos)			
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2			
Comparação:	Placebo/controle ativo			
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)			
<i>Qual é a eficácia de duas doses da vacina BNT162b2 em comparação com placebo/controle ativo na prevenção de COVID-19, confirmada por PCR, em adultos mais idosos (com idade > 55 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial ^a		1/ ECR (1, 2)	4
	Fatores que diminuem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^b	Não grave	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Indiretividade	Não grave	0
		Imprecisão	Grave	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagonístico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			4
Resumo dos achados	Declaração de qualidade da evidência		As evidências apoiam um alto nível de confiança de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito no desfecho de saúde (nível 4).	
	Conclusão		Estamos confiantes de que duas doses da vacina BNT162b2 são eficazes na prevenção de COVID-19 confirmada por PCR em adultos mais idosos (com idade > 55 anos).	

^a A alta efetividade da vacina BNT162b2 foi confirmada em estudos observacionais pós-introdução.

^b Para as avaliações de risco de viés usando a ferramenta de risco de viés Cochrane revisada para ensaios randomizados (RoB 2), ver: www.covid-nma.com/vaccines.

Anexo 4. Tabela GRADE: Segurança da vacina BNT162b2 em adultos mais idosos

População:	Adultos mais idosos (com idade > 55 anos)			
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2			
Comparação:	Placebo/controle ativo			
Desfecho:	Eventos adversos graves pós-vacinação			
<i>Qual é o risco de eventos adversos graves após a vacinação com BNT162b2 em comparação com placebo/controle ativo em adultos mais idosos (com idade > 55 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		2/ ECR (1-3)	4
	Fatores que diminuem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^a	Não grave	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Indiretividade	Não grave	0
		Imprecisão	Não grave	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			4
Resumo dos achados	Declaração sobre a qualidade da evidência		As evidências apoiam um alto nível de confiança de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito no desfecho de saúde (nível 4).	
	Conclusão		Estamos confiantes de que o risco de eventos adversos graves após uma ou duas doses da vacina BNT162b2 em adultos mais idosos (com idade > 55 anos) é baixo.	

^b Para as avaliações de risco de viés usando a ferramenta de risco de viés Cochrane revisada para ensaios randomizados (RoB 2), ver: www.covid-nma.com/vaccines.

Anexo 5. Tabela GRADE: Eficácia da vacina BNT162b2 em indivíduos com comorbidades

População:	Indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave			
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2			
Comparação:	Placebo/controle ativo			
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)			
<i>Qual é a eficácia de duas doses da vacina BNT162b2 em comparação com placebo/controle ativo na prevenção de COVID-19, confirmada por PCR, em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial ^a		1/ ECR (1, 2) ^b	4
	Fatores que diminuem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^c	Não grave	0
		Inconsistência	Não grave ^d	0
		Indiretividade	Grave ^e	-1
		Imprecisão	Não grave	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			3
Resumo dos achados	Declaração sobre a qualidade da evidência		As evidências apoiam um nível moderado de confiança de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito sobre o desfecho de saúde (nível 3).	
	Conclusão		Estamos moderadamente confiantes de que duas doses da vacina BNT162b2 são eficazes na prevenção de COVID-19, confirmada por PCR, em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave, conforme incluído no ensaio clínico. Os dados sugerem que os indivíduos com sistemas imunológicos comprometidos de forma moderada a grave, como pessoas com transplante de órgãos ou células-tronco, câncer hematológicos, certas doenças autoimunes e tratamento com medicamentos imunossupressores específicos, podem não atingir o mesmo nível de imunidade após um esquema de vacinação regular de duas doses em comparação com pessoas que não são imunocomprometidas.	

^a A alta efetividade da vacina BNT162b2 foi confirmada em estudos observacionais pós-introdução.

^b Dados observacionais foram gerados sobre a efetividade da vacina em subpopulações específicas.

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

^d O estudo de fase 3 excluiu gestantes e lactantes e pessoas imunocomprometidas. Aproximadamente 46% da população do estudo era obesa ou afetada por comorbidades. Foram realizados estudos adicionais em gestantes e lactantes no tocante às vacinas de mRNA contra COVID-19 (BNT162b2 ou mRNA-1273), sendo gerados dados que demonstram imunogenicidade nessas populações.

^e A ausência de estimativas de efeito em certas subpopulações e de dados de indivíduos imunocomprometidos foi considerada uma limitação que resultou no rebaixamento da evidência.

Anexo 6. Tabela GRADE: Segurança da vacina BNT162b2 em indivíduos com comorbidades

População:	Indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave			
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2			
Comparação:	Placebo/controle ativo			
Desfecho:	Eventos adversos graves pós-vacinação			
<i>Qual é o risco de eventos adversos graves após a vacinação com BNT162b2 em comparação com placebo/controle ativo em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		1/ ECR (1, 2, 5)	4
	Fatores que diminuem a confiança	Limitação no desenho do estudo ^a	Não Grave	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Indiretividade	Não grave ^b	0
		Imprecisão	Grave ^c	-1
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagonico e confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			3
Resumo dos achados	Declaração sobre a qualidade da evidência		As evidências apoiam um baixo nível de confiança de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito sobre o desfecho de saúde (nível 3).	
	Conclusão		Estamos moderadamente confiantes de que o risco de eventos adversos graves em indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave após uma ou duas doses da vacina BNT162b2 seja baixo.	

^a Para as avaliações de risco de viés usando a ferramenta de risco de viés Cochrane revisada para ensaios randomizados (RoB 2), ver: www.covid-nma.com/vaccines.

^b O estudo de fase 3 excluiu gestantes e lactantes e pessoas imunocomprometidas. Cerca de 46% da população do estudo era obesa ou afetada por comorbidades. Foram realizados estudos adicionais em gestantes e lactantes no tocante às vacinas de mRNA contra COVID-19 (BNT162b2 ou mRNA-1273), sendo gerados dados que demonstram um bom perfil de segurança nessas populações.

^c A ausência de dados de segurança ausentes em certas subpopulações e de dados de indivíduos imunocomprometidos foi considerada uma limitação que resultou no rebaixamento das evidências.

Anexo 7. Tabela GRADE: Eficácia da vacina BNT162b2 em crianças (12-15 anos)

População:	Crianças (12-15 anos)			
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2			
Comparação:	Placebo/controle ativo			
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)			
<i>Qual é a eficácia de duas doses da vacina BNT162b2 em comparação com placebo/controle ativo na prevenção de COVID-19, confirmada por PCR, em crianças (de 12 a 15 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial ^a		1/ ECR (6-8)	4
	Fatores que diminuem a confiança	Limitações do desenho do estudo ^b	Não grave	0
		Inconsistência	Não grave	0
		Indiretividade	Não grave	0
		Imprecisão	Não grave	0
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagonico e de confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			4
Resumo dos achados	Declaração sobre a qualidade da evidência		As evidências apoiam um alto nível de confiança de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito no desfecho de saúde (nível 4).	
	Conclusão		Estamos confiantes de que duas doses da vacina BNT162b2 são eficazes na prevenção de COVID-19, confirmada por PCR, em crianças (com idade entre 12-15 anos).	

^a A eficácia da vacina contra qualquer gravidade da doença COVID-19 sete dias após a dose 2 foi de 100% (IC de 95%: 75,3%-100%).

^b A Pfizer-BioNTech apresentou os dados ao SAGE (dados não publicados) antes da publicação dos dados. Para as avaliações de risco de viés usando a ferramenta de risco de viés Cochrane revisada para ensaios randomizados (RoB 2), ver: www.covid-nma.com/vaccines.

Anexo 8. Tabela GRADE: Segurança da vacina BNT162b2 em crianças (12-17 anos)

População:	Crianças (12-17 anos)			
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2			
Comparação:	Placebo/controle ativo			
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)			
<i>Qual é o risco de eventos adversos graves pós-vacinação com BNT162b2 em comparação com placebo/controle ativo em crianças (com idade entre 12-15 anos)?</i>				
		Classificação	Ajuste à classificação	
Avaliação de qualidade	Número de estudos/classificação inicial		1/ ECR (4)	4
	Fatores que diminuem a confiança	Limitações do desenho do estudo ^a	Grave ^b	-1
		Inconsistência	Não grave	0
		Indiretividade	Não grave	0
		Imprecisão	Grave ^c	-1
		Viés de publicação	Não grave	0
	Fatores que aumentam a confiança	Grande efeito	Não aplicável	0
		Dose-resposta	Não aplicável	0
		Viés antagônico e de confusão	Não aplicável	0
	Classificação numérica final da qualidade da evidência			2
Resumo dos achados	Declaração sobre a qualidade da evidência		As evidências apoiam um baixo nível de confiança de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito sobre o desfecho de saúde (nível 2).	
	Conclusão		Temos pouca confiança na qualidade das evidências de que o risco de eventos adversos graves em crianças (com idade entre 12-15 anos) após uma ou duas doses da vacina BNT162b2 seja baixo.	

^a A Pfizer-BioNTech apresentou os dados ao SAGE (dados não publicados) antes de os dados serem publicados. Para as avaliações de risco de viés usando a ferramenta de risco de viés Cochrane revisada para ensaios randomizados (RoB 2), ver: www.covid-nma.com/vaccines.

^b Rebaixada devido às limitações no tempo de acompanhamento do ensaio clínico, o que pode não permitir a detecção de eventos adversos que ocorrem vários meses após a vacinação. Não tem poder adequado para detectar eventos adversos raros. Estes podem surgir apenas quando grandes populações forem vacinadas.

^c Rebaixada devido a estimativas limitadas sobre desfechos de segurança. O número de eventos adversos graves ocorridos durante o período de observação foi de 0,4% (5/1.131) no grupo vacinado e de 0,2% (2/1.129) no grupo de comparação.

Anexo 9. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina BNT162b2 em adultos

Pergunta:	A vacina BNT162b2 deve ser administrada a adultos para prevenir a COVID-19?						
População:	Adultos (com idade entre 16-55 anos)						
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2						
Comparação(ões):	Controle ativo/placebo						
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)						
Retrospectiva: Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre diversos casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A causa encontrada foi um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença causada por esse novo vírus foi denominada COVID-19. O surto de COVID-19 foi declarado uma emergência de saúde pública de interesse internacional em janeiro de 2020. Desde então, a doença se espalhou com enorme impacto na saúde e no bem-estar de indivíduos e populações em todo o mundo. Além disso, causou grandes perturbações em vários setores da sociedade e da economia em todo o mundo. As vacinas são uma ferramenta crítica no combate à pandemia. No campo em rápida evolução das vacinas contra COVID-19, a OMS emitiu até o momento recomendações provisórias sobre o uso de várias vacinas contra COVID-19 (9).							
	CRITÉRIOS	DESIÇÕES				EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	INFORMAÇÕES ADICIONAIS
PROBLEMA	O problema é uma prioridade de saúde pública?	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Varia de acordo com a situação</i>	O número cumulativo de casos de COVID-19 globalmente ultrapassou 246.594.191 com mais de 4.998.784 mortes. Os casos foram encontrados em 190 diferentes países ou territórios em todo o mundo (situação de 2 de novembro de 2021). Houve danos colaterais a outros programas de saúde pública.	A situação da COVID-19 está evoluindo rapidamente; a mais recente situação epidemiológica pode ser encontrada no seguinte site: https://covid19.who.int/table
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Benefícios da intervenção:	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	A análise de eficácia primária mostra que a BNT162b2 é 95,6% eficaz (IC 95%: 89,4%-98,6%). Indivíduos com idade entre 16-55 anos contra COVID-19 início 7 dias após a segunda dose (1, 2).	Os dados de ensaios de fase 1/2 (3) mostram que a imunogenicidade da vacina BTNT162b1, as concentrações de IgG contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) e os títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 no soro aumentaram com o nível de dose (10, 30 e 100 µg) e após uma segunda dose. Os títulos neutralizantes médios geométricos atingiram 1,9-4,6 vezes os de um painel de soros humanos convalescentes contra COVID-19. Além disso, 2 doses de 1-50 µg de BNT162b1 elicitaram respostas robustas de células T CD4+ e CD8+ (10). A vacina candidata BTNT162b2 induziu títulos médios geométricos neutralizantes contra SARS-CoV-2 dependentes da dose semelhantes, assim como a candidata BTNT162b1 (11). A alta efetividade da vacina BNT162b2 foi demonstrada em estudos observacionais pós-introdução (12-15). A efetividade de 1 dose da vacina BNT162b2 foi estimada em 54% (IC 95% 50%-58%) e em 90% (IC 95% 82%-95%) após duas doses na presença de B.1.1.7 (16). A efetividade estimada da vacina contra qualquer infecção documentada pela variante B.1.1.7 foi de 89,5% (IC 95%: 85,9%-92,3%), e de 75,0% (IC 95% 70,5%-78,9%) para a variante B.1.351 (17). Esquemas de primeira dose-reforço heterólogos com ChAdOx1-nCoV19 e BNT162b2 demonstraram segurança e imunogenicidade (18, 19).
	Os efeitos desejáveis previstos são grandes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Danos da intervenção: Os efeitos indesejáveis previstos são pequenos?	<i>Não</i> <input type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	<i>Sim</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Variável</i> <input type="checkbox"/>	Dados de mais de 37.586 participantes demonstram que a vacina BNT162b2 foi bem tolerada em todas as populações. Foram relatados eventos sistêmicos com mais frequência por vacinados mais jovens (com idade entre 16-55 anos) do que por vacinados mais idosos (com idade > 55 anos), e mais frequentemente após a segunda dose do que a primeira dose. Poucos participantes em qualquer dos grupos tiveram eventos adversos severos, eventos adversos graves ou eventos adversos que levaram à sua retirada do ensaio. Quatro eventos adversos graves relacionados (lesão no ombro relacionada à administração da vacina; linfadenopatia axilar direita; arritmia ventricular paroxística; e parestesia na perna direita) foram relatados entre os vacinados com BNT162b2 em todas as faixas etárias.	As reações locais e os eventos sistêmicos relatados após a administração da vacina BNT162b1 foram dependentes da dose (3). A BNT162b2 foi associada a uma menor incidência e gravidade de reações sistêmicas do que a BNT162b1, sendo, portanto, escolhida para avaliação em ensaios clínicos de fase 2/3 (11).
	Equilíbrio entre benefícios e danos	<i>Favorece a intervenção</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Favorece a comparação</i> <input type="checkbox"/>	<i>Favorece ambas</i> <input type="checkbox"/>	<i>Não favorece nenhuma</i> <input type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	Os dados de eficácia sugerem benefícios e os dados de segurança de curto prazo sugerem prejuízos mínimos. Mais estudos contínuos deverão ser realizados como parte da vigilância pós-comercialização.
BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Qual é a qualidade geral desta evidência para os desfechos críticos?	Efetividade da intervenção					Ver as tabelas GRADE relacionadas.
		<i>Sem estudos incluídos</i> <input type="checkbox"/>	<i>Muito baixa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Baixa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Moderada</i> <input type="checkbox"/>	<i>Alta</i> <input checked="" type="checkbox"/>	
		Segurança da intervenção					
		<i>Sem estudos incluídos</i> <input type="checkbox"/>	<i>Muito baixa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Baixa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Moderada</i> <input type="checkbox"/>	<i>Alta</i> <input checked="" type="checkbox"/>	
VALORES E PREFERÊNCIAS	Quão certa é a importância dos desfechos desejáveis e indesejáveis?	<i>Incerteza ou variabilidade importante</i> <input type="checkbox"/>	<i>Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Provavelmente nenhuma incerteza ou variabilidade importante</i> <input type="checkbox"/>	<i>Nenhuma incerteza ou variabilidade importante</i> <input type="checkbox"/>	<i>Sem desfechos indesejáveis conhecidos</i> <input type="checkbox"/>	As evidências científicas disponíveis sobre a relativa dos intervenção, bem como o peso relativo que a população-alvo atribui aos desfechos desejáveis (ou seja, a proteção conferida pela vacina) e aos desfechos indesejáveis (ou seja, os sinais de segurança atualmente relatados) variam. Diferentes grupos populacionais podem ter opiniões diferentes sobre os pesos atribuídos aos desfechos desejáveis e indesejáveis.

VALORES E PREFERÊNCIAS	Valores e preferências da população alvo: Os efeitos desejáveis são grandes em relação aos efeitos indesejáveis?	<i>Não</i>	<i>Provavelmente não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Provavelmente sim</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	As evidências científicas disponíveis sugerem que a população-alvo atribui mais peso aos efeitos desejáveis do que aos efeitos indesejáveis relacionados a vacinas contra a COVID-19. Estudos direcionados devem avaliar esse aspecto.
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
USO DE RECURSOS	Os recursos exigidos são poucos?	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	Serão necessários recursos consideráveis para garantir a implementação de um programa de vacinação contra COVID-19, especialmente levando em conta: (i) que a vacinação contra COVID-19 provavelmente será priorizada para as populações (por exemplo, profissionais de saúde, adultos mais idosos) sem programas robustos de imunização preexistentes em muitos locais; e (ii) a urgência da implementação da vacinação em todo o mundo, o que pode exigir recursos adicionais para acelerar a implementação com procedimentos de prevenção e controle de infecção adequados no contexto da COVID-19. Os recursos necessários incluem, mas não estão restritos a recursos humanos, custos de vacinas, logística, planejamento e coordenação, treinamento, mobilização social e comunicações e vigilância da segurança da imunização.	Estima-se que US\$ 15,9 bilhões sejam necessários para o pilar de vacinas (COVAX) do Acelerador de Ferramentas para COVID-19 (ACT-A) para 2020-2021, para o fornecimento de 2 bilhões de doses. Isso não inclui todos os custos de entrega em todos os países participantes de acordos de aquisição bilaterais do COVAX ou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento fora do COVAX (20). O Banco Mundial aprovou uma janela de financiamento de até US\$ 12 bilhões para apoiar os países de baixa e média renda na compra e na distribuição de vacinas (21).	
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
USO DE RECURSOS	Custo-efetividade	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	Não foram realizadas análises globais formais de custo-efetividade, mas as evidências emergentes indicam que os benefícios, incluindo o impacto na recuperação da economia global, provavelmente superarão os custos gerais da vacinação contra COVID-19 em nível global. Nenhuma análise formal de custo-efetividade da BNT162b2 em comparação com outras vacinas. A capacidade de usar o BNT162b2 na infraestrutura de cadeia de frio existente em todas as configurações do país pode permitir uma cobertura mais alta no nível da população. As análises de custo-efetividade devem ser conduzidas em nível de país; a relação custo-efetividade da vacinação contra COVID-19 pode variar de acordo com o país, dependendo da carga da COVID-19, das intervenções comparativas avaliadas, da perspectiva da análise e dos limites locais de custo-efetividade usados.	Estima-se que a economia global esteja perdendo US\$ 375 bilhões por mês por causa da pandemia do coronavírus. Os países do G20 investiram cerca de US\$ 10 trilhões em estímulos econômicos domésticos para mitigar as consequências econômicas da redução de atividades empresariais e do desemprego devido à pandemia. As estimativas iniciais sugerem que a vacinação contra COVID-19 fornecerá um valor econômico substancial em termos de custos de morbidade e mortalidade evitados e perdas evitadas no Produto Interno Bruto (PIB) (20, 22-27).	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			

EQUIDADE	Qual seria o impacto nas iniquidades em saúde?	<i>Aumentado</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	<i>Reduzido</i> <input type="checkbox"/>	<i>Variável</i> <input type="checkbox"/>	<p>As considerações sobre iniquidade e ética são críticas. O SAGE produziu um Esquema de Valores (28) que oferece orientação sobre a alocação justa de vacinas contra COVID-19 com base em seis princípios éticos essenciais que devem orientar a distribuição. Se distribuídas de forma justa, as vacinas contra COVID-19 podem ter um impacto considerável na redução das iniquidades em saúde.</p> <p>Os requisitos de temperatura de armazenamento da formulação atual da vacina Pfizer-BioNTech levantam questões de equidade, tanto dentro dos países quanto globalmente. Não há a capacidade necessária da cadeia de frio disponível atualmente em muitos países de baixa e média renda, e em algumas regiões de países de alta renda, particularmente em comunidades de difícil acesso ou já desfavorecidas.</p> <p>Se outras vacinas com requisitos de armazenamento menos exigentes não forem disponibilizadas, ou se as vacinas que são viáveis e disponíveis para entrega forem menos eficazes ou menos seguras, surgirão iniquidades em saúde e as já existentes podem ser exacerbadas.</p>	O nacionalismo das vacinas é visto como ameaça à redução das iniquidades em saúde, principalmente porque os países de alta renda firmaram contratos bilaterais com os fabricantes. Isso levou ao estabelecimento do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT) e, dentro dele, o mecanismo COVAX, que visa garantir o acesso equitativo às vacinas para seus estados-membros participantes (29).	
	ACEITABILIDADE	Qual opção é aceitável para as principais partes interessadas (por exemplo, Ministérios da Saúde, gestores de imunização)?	<i>Intervenção</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Comparação</i> <input type="checkbox"/>	<i>Ambas</i> <input type="checkbox"/>	<i>Nenhuma</i> <input type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	Como a vacinação é uma ferramenta ansiosamente esperada para combater a COVID-19, presume-se que as principais partes interessadas, em particular os Ministérios da Saúde e os gestores de imunização, sejam fortemente a favor dela.
Qual opção é aceitável para o grupo-alvo?		<i>Intervenção</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Comparação</i> <input type="checkbox"/>	<i>Ambas</i> <input type="checkbox"/>	<i>Nenhuma</i> <input type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	<p>A aceitação da vacina contra COVID-19 em geral varia entre os (sub)grupos populacionais e pode estar correlacionada com o risco percebido representado pela doença. Em uma pesquisa global (19 países) das taxas de aceitação na população geral de qualquer produto das vacinas contra COVID-19, 71,5% dos participantes relataram que teriam muita, ou alguma probabilidade de tomar a vacina contra COVID-19.</p> <p>As taxas de aceitação variaram de quase 55% a 87% (30).</p> <p>Além disso, são realizadas periodicamente pesquisas representativas de vários países para avaliar a porcentagem daqueles dispostos a receber (ou daqueles que já receberam) a vacinação contra COVID-19 (não específica do produto).</p> <p>Embora essas pesquisas sejam limitadas a alguns países selecionados, elas fornecem um certo grau de percepção sobre a aceitação das vacinas e das tendências ao longo do tempo (31, 32).</p>	

VIABILIDADE	A intervenção é viável de ser implementada?	Não	Provavelmente Não	Incerto	Provavelmente Sim	Sim	Variável	Os requisitos de temperatura de armazenamento da formulação atual da vacina Pfizer-BioNTech levantam questões de equidade, tanto dentro dos países quanto globalmente, embora a BNT162b2 agora possa ser distribuída e armazenada a 2°C-8°C por 1 mês (31 dias). Não há a capacidade necessária da cadeia de frio disponível atualmente em muitos países de baixa e média renda e em algumas regiões de países de alta renda, especialmente em comunidades de difícil acesso ou já desfavorecidas. Se outras vacinas com requisitos de armazenamento menos exigentes não forem disponibilizadas, ou se as vacinas que são viáveis e disponíveis para distribuição forem menos eficazes ou menos seguras, isso resultara em iniquidades em saúde e as já existentes podem ser exacerbadas. A administração da vacina a novos grupos-alvo atualmente não alcançados pelos programas nacionais de imunização pode representar um desafio em certos locais.	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
EQUILÍBRIO DE CONSEQUÊNCIAS	As consequências indesejáveis claramente superam as consequências desejáveis na maioria dos locais	As consequências indesejáveis provavelmente superam as consequências desejáveis na maioria dos locais	O balanceamento entre as consequências desejáveis e indesejáveis é quase equilibrado ou incerto	As consequências desejáveis provavelmente superam as consequências indesejáveis na maioria dos locais	As consequências desejáveis claramente superam as consequências indesejáveis na maioria dos locais				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
TIPO DE RECOMENDAÇÃO	Recomendamos a intervenção	Sugerimos cogitar a recomendação da intervenção	Recomendamos a comparação	Recomendamos contra a intervenção e a comparação					
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
RECOMENDAÇÃO (TEXTO)	Ver as recomendações provisórias.								
CONSIDERAÇÕES DE IMPLEMENTAÇÃO	Ver as recomendações provisórias.								
PRIORIDADES DE PESQUISA, AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO	Ver as recomendações provisórias.								

Anexo 10. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina BNT162b2 em adultos mais idosos

Pergunta:	A vacina BNT162b2 deve ser administrada a adultos mais idosos para prevenir COVID-19?						
População:	Adultos mais idosos (com idade > 55 anos)						
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2						
Comparação(ões):	Controle ativo/placebo						
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)						
Retrospectiva: Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre diversos casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A causa encontrada foi um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença causada por esse novo vírus foi denominada COVID-19. O surto de COVID-19 foi declarado uma emergência de saúde pública de interesse internacional em janeiro de 2020. Desde então, a doença se espalhou com enorme impacto na saúde e no bem-estar de indivíduos e populações em todo o mundo. Além disso, causou grandes perturbações em vários setores da sociedade e da economia em todo o mundo. As vacinas são uma ferramenta crítica no combate à pandemia. No campo em rápida evolução das vacinas contra COVID-19, a OMS emitiu até o momento recomendações provisórias sobre o uso de várias vacinas contra COVID-19 (9).							
	CRITÉRIOS	DECISÕES				EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	INFORMAÇÕES ADICIONAIS
PROBLEMA	O problema é uma prioridade de saúde pública?	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Varia de acordo com a situação</i>	O número cumulativo de casos de COVID-19 globalmente ultrapassou 246.594.191 com mais de 4.998.784 mortes. Os casos foram encontrados em 190 diferentes países ou territórios em todo o mundo (situação de 2 de novembro de 2021). Houve danos colaterais a outros programas de saúde pública.	A situação da COVID-19 está evoluindo rapidamente; a mais recente situação epidemiológica pode ser encontrada no seguinte site: https://covid19.who.int/table
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Benefícios da intervenção:	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	A análise de eficácia primária mostra que a BNT162b2 é 93,7% eficaz (IC 95%: 80,6%-98,8%) em indivíduos com idade > 55 anos; 94,7% (IC 95%: 66,7%-99,9%) naqueles com idade ≥ 65 anos; e 100,0% (IC 95%: 13,1%-100,0%) naqueles com idade ≥ 75 anos, começando 7 dias após a segunda dose (1, 2). Dos participantes do ensaio, aproximadamente 40% tinham mais de 55 anos.	Os dados de ensaios de fase 1/2 (3) mostram que a imunogenicidade da vacina BTNT162b1, as concentrações de IgG contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) e os títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 no soro aumentaram com o nível de dose (10, 30 e 100 µg) e após uma segunda dose. Os títulos neutralizantes médios geométricos atingiram 1,9-4,6 vezes os de um painel de soros humanos convalescentes contra COVID-19. Além disso, 2 doses de 1-50 µg de BNT162b1 elicitaram respostas robustas de células T CD4+ e CD8+ (10). A vacina candidata BTNT162b2 induziu títulos médios geométricos neutralizantes contra SARS-CoV-2 dependentes da dose semelhantes, como fez a candidata BTNT162b1 (11). A alta efetividade da vacina BNT162b2 foi demonstrada em estudos observacionais pós-introdução (12-15).
	Os efeitos desejáveis previstos são grandes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Danos da intervenção: Os efeitos indesejáveis previstos são pequenos?	<i>Não</i> <input type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	<i>Sim</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Variável</i> <input type="checkbox"/>	<p>Dados de mais de 37.586 participantes demonstram que a vacina BNT162b2 foi bem tolerada.</p> <p>Os eventos sistêmicos foram relatados com mais frequência por vacinados mais jovens (com idade entre 16-55 anos) do que por vacinados mais idosos (com idade > 55 anos) e com mais frequência após a dose 2 do que a dose 1. Poucos participantes em qualquer dos grupos tiveram eventos adversos severos, eventos adversos graves ou eventos adversos que levaram à sua retirada do estudo. Quatro eventos adversos graves relacionados (lesão no ombro relacionada à administração da vacina; linfadenopatia axilar direita; arritmia ventricular paroxística; e parestesia na perna direita) foram relatados entre os vacinados com BNT162b2 em todas as faixas etárias.</p> <p>Após a implementação da vacinação no Reino Unido e nos Estados Unidos, foram observados casos de reações anafiláticas à vacina em pessoas com e sem histórico de reações alérgicas graves a outros antígenos (6).</p>	<p>As reações locais e os eventos sistêmicos relatados após a administração da vacina BNT162b1 foram dependentes da dose (3).</p> <p>A BNT162b2 foi associada a uma menor incidência e gravidade das reações sistêmicas do que a BNT162b1, sendo, portanto, escolhida para avaliação em ensaios clínicos de fase 2/3 (11).</p>	
	Equilíbrio entre benefícios e danos	<i>Favorece a intervenção</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Favorece a comparação</i> <input type="checkbox"/>	<i>Favorece ambas</i> <input type="checkbox"/>	<i>Não favorece nenhuma</i> <input type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	Os dados de eficácia sugerem benefícios e os dados de segurança de curto prazo sugerem prejuízos mínimos. Mais estudos contínuos deverão ser realizados como parte da vigilância pós-comercialização.	
BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Qual é a qualidade geral desta evidência para os desfechos críticos?	Efetividade da intervenção					Ver as tabelas GRADE relacionadas.	
		<i>Sem estudos incluídos</i> <input type="checkbox"/>	<i>Muito baixa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Baixa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Moderada</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Alta</i> <input type="checkbox"/>		
		Segurança da intervenção						
		<i>Sem estudos incluídos</i> <input type="checkbox"/>	<i>Muito baixa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Baixa</i> <input type="checkbox"/>	<i>Moderada</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Alta</i> <input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

VALORES E PREFERÊNCIAS	Quão certa é a importância dos desfechos desejáveis e indesejáveis?	<i>Incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Provavelmente nenhuma incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Nenhuma incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Sem desfechos indesejáveis conhecidos</i>	<p>A maioria das doenças graves ocorre em indivíduos mais idosos.</p> <p>A evidência científica disponível sugere que a população alvo provavelmente considera os efeitos desejáveis, ou seja, a possível proteção conferida pela vacina, mais importantes do que os efeitos indesejáveis, ou seja, os sinais de segurança atualmente relatados relacionados à vacinação contra COVID-19.</p> <p>Diferentes grupos populacionais podem ter opiniões diferentes sobre os pesos atribuídos aos desfechos desejáveis e indesejáveis.</p>
	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
VALORES E PREFERÊNCIAS	Valores e preferências da população alvo: Os efeitos desejáveis são grandes em relação aos efeitos indesejáveis?	<i>Não</i>	<i>Provavelmente não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Provavelmente sim</i>	<i>Sim</i>	<p>As evidências científicas disponíveis sugerem que a população-alvo provavelmente atribui mais peso aos efeitos desejáveis do que aos indesejáveis relacionados à vacinação contra COVID-19.</p> <p>Estudos direcionados devem avaliar esse aspecto.</p> <p>À medida que mais dados sobre a efetividade da vacina em idosos forem gerados, a incerteza sobre a importância dos efeitos desejáveis da intervenção provavelmente será reduzida.</p>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
USO DE RECURSOS	Os recursos exigidos são poucos?	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	<p>Serão necessários recursos consideráveis para garantir a implementação de um programa de vacinação contra COVID-19, especialmente levando em conta: (i) que a vacinação contra COVID-19 provavelmente será priorizada para as populações (por exemplo, profissionais de saúde, adultos mais idosos) sem programas robustos de imunização preexistentes em muitos locais; e (ii) a urgência da implementação da vacinação em todo o mundo, o que pode exigir recursos adicionais para acelerar a implementação com procedimentos de prevenção e controle de infecção adequados no contexto da COVID-19.</p> <p>Os recursos necessários incluem, mas não estão restritos a recursos humanos, custos de vacinas, logística, planejamento e coordenação, treinamento, mobilização social e comunicações e vigilância da segurança da imunização.</p>	
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		<p>Estima-se que US\$ 15,9 bilhões sejam necessários para o pilar de vacinas (COVAX) do Acelerador de Ferramentas para COVID-19 (ACT-A) para 2020-2021, para o fornecimento de 2 bilhões de doses. Isso não inclui todos os custos de entrega em todos os países participantes de acordos de aquisição bilaterais do COVAX ou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento fora do COVAX (20).</p> <p>O Banco Mundial aprovou uma janela de financiamento de até US\$ 12 bilhões para apoiar os países de baixa e média renda na compra e distribuição de vacinas (21).</p>					

USO DE RECURSOS	Custo-efetividade	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	<p>Não foram realizadas análises globais formais de custo-efetividade, mas evidências emergentes indicam que os benefícios, incluindo o impacto na recuperação da economia global, provavelmente superarão o custo geral da vacinação contra COVID-19 em nível global.</p> <p>Nenhuma análise formal de custo-efetividade da vacina BNT162b2 em comparação com outras vacinas foi conduzida.</p> <p>As análises de custo-efetividade devem ser conduzidas em nível de país; a relação custo-efetividade da vacinação contra COVID-19 pode variar de acordo com o país, dependendo da carga da COVID-19, das intervenções comparativas avaliadas, da perspectiva da análise e dos limites locais de custo-efetividade usados.</p>	<p>Estima-se que a economia global esteja perdendo US\$ 375 bilhões por mês por causa da pandemia do coronavírus. Os países do G20 investiram cerca de US\$ 10 trilhões em estímulos econômicos domésticos para mitigar as consequências econômicas da redução de atividades empresariais e do desemprego devido à pandemia.</p> <p>As estimativas iniciais sugerem que a vacinação contra COVID-19 fornecerá um valor econômico substancial em termos de custos de morbidade e de mortalidade evitados e perdas evitadas no Produto Interno Bruto (PIB) (20, 22-27).</p>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
EQUIDADE	Qual seria o impacto nas iniquidades em saúde?	<i>Aumentado</i>	<i>Incerto</i>	<i>Reduzido</i>	<i>Variável</i>	<p>As considerações sobre inequidade e ética são críticas. O SAGE produziu um Esquema de Valores (28) que oferece orientação sobre a alocação justa de vacinas contra COVID-19 com base em seis princípios éticos essenciais que devem orientar a distribuição. Se distribuídas de forma justa, as vacinas contra COVID-19 podem ter um impacto considerável na redução das iniquidades em saúde.</p> <p>Os requisitos de temperatura de armazenamento da formulação atual da vacina Pfizer-BioNTech levantam questões de equidade, tanto dentro dos países quanto globalmente. Não há a capacidade necessária da cadeia de frio disponível atualmente em muitos países de baixa e média renda, e em algumas regiões de países de alta renda, particularmente em comunidades de difícil acesso ou já desfavorecidas.</p> <p>Se outras vacinas com requisitos de armazenamento menos exigentes não forem disponibilizadas, ou se as vacinas que são viáveis e disponíveis para entrega forem menos eficazes ou menos seguras, surgirão iniquidades em saúde e as já existentes podem ser exacerbadas.</p>	<p>O nacionalismo das vacinas é visto como ameaça à redução das iniquidades em saúde, principalmente porque os países de alta renda firmaram contratos bilaterais com os fabricantes. Isso levou ao estabelecimento do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT) e, dentro dele, o mecanismo COVAX, que visa garantir o acesso equitativo às vacinas para seus estados-membros participantes (29).</p>
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

ACEITABILIDADE	Qual opção é aceitável para as principais partes interessadas (por exemplo, Ministérios da Saúde, gestores de imunização)?	<i>Intervenção</i>	<i>Comparação</i>	<i>Ambas</i>	<i>Nenhuma</i>	<i>Incerto</i>	Nenhuma evidência científica disponível. Como a vacinação é uma ferramenta ansiosamente esperada para combater a COVID-19, presume-se que as partes interessadas, em particular os Ministérios da Saúde e os gestores de imunização, sejam fortemente a favor da vacinação contra COVID-19.	O fato de 190 economias participarem do COVAX sugere uma aceitação muito alta da vacinação contra COVID-19 em geral.
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Qual opção é aceitável para o grupo-alvo?	<i>Intervenção</i>	<i>Comparação</i>	<i>Ambas</i>	<i>Nenhuma</i>	<i>Incerto</i>	<p>A aceitação da vacina contra COVID-19 em geral varia entre os (sub)grupos populacionais e pode estar correlacionada com o risco percebido representado pela doença. Em uma pesquisa global (19 países) das taxas de aceitação na população geral de qualquer produto das vacinas contra COVID-19, 71,5% dos participantes relataram que teriam muita, ou alguma probabilidade de tomar a vacina contra COVID-19.</p> <p>As taxas de aceitação variaram de quase 55% a 87% (30).</p> <p>Além disso, são realizadas periodicamente pesquisas representativas de vários países para avaliar a porcentagem daqueles dispostos a receber (ou daqueles que já receberam) a vacinação contra COVID-19 (não específica do produto).</p> <p>Embora essas pesquisas sejam limitadas a alguns países selecionados, elas fornecem um certo grau de percepção sobre a aceitação das vacinas e das tendências ao longo do tempo (31, 32).</p>	

VIABILIDADE	A intervenção é viável de ser implementada?	Não	Provavelmente Não	Incerto	Provavelmente Sim	Sim	Variável	Os requisitos de temperatura de armazenamento da formulação atual da vacina Pfizer-BioNTech levantam questões de equidade, tanto dentro dos países quanto globalmente, embora a BNT162b2 agora possa ser distribuída e armazenada a 2°C-8°C por 1 mês (31 dias). Não há a capacidade necessária da cadeia de frio disponível atualmente em muitos países de baixa e média renda e em algumas regiões de países de alta renda, especialmente em comunidades de difícil acesso ou já desfavorecidas. Se outras vacinas com requisitos de armazenamento menos exigentes não forem disponibilizadas, ou se as vacinas que são viáveis e disponíveis para distribuição forem menos eficazes ou menos seguras, isso resultara em iniquidades em saúde e as já existentes podem ser exacerbadas. A administração da vacina a novos grupos-alvo atualmente não alcançados pelos programas nacionais de imunização pode representar um desafio em certos locais.	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
EQUILÍBRIO DE CONSEQUÊNCIAS	As consequências indesejáveis claramente superam as consequências desejáveis na maioria dos locais	As consequências indesejáveis provavelmente superam as consequências desejáveis na maioria dos locais	O balanceamento entre as consequências desejáveis e indesejáveis é quase equilibrado ou incerto	As consequências desejáveis provavelmente superam as consequências indesejáveis na maioria dos locais	As consequências desejáveis claramente superam as consequências indesejáveis na maioria dos locais				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
TIPO DE RECOMENDAÇÃO	Recomendamos a intervenção	Sugerimos cogitar a recomendação da intervenção	Recomendamos a comparação	Recomendamos contra a intervenção e a comparação					
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
RECOMENDAÇÃO (TEXTO)	Ver as recomendações provisórias.								
CONSIDERAÇÕES DE IMPLEMENTAÇÃO	Ver as recomendações provisórias.								
PRIORIDADES DE PESQUISA, AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO	Ver as recomendações provisórias.								

Anexo 11. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina BNT162b2 em indivíduos com comorbidades

Pergunta:	A vacina BNT162b2 deve ser administrada a indivíduos com comorbidades ¹ ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave para prevenir COVID-19?						
População:	Indivíduos com comorbidades ou estados de saúde que aumentam o risco de COVID-19 grave						
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2						
Comparação(ões):	Controle ativo/placebo						
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)						
Retrospectiva: Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre diversos casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A causa encontrada foi um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença causada por esse novo vírus foi denominada COVID-19. O surto de COVID-19 foi declarado uma emergência de saúde pública de interesse internacional em janeiro de 2020. Desde então, a doença se espalhou com enorme impacto na saúde e no bem-estar de indivíduos e populações em todo o mundo. Além disso, causou grandes perturbações em vários setores da sociedade e da economia em todo o mundo. As vacinas são uma ferramenta crítica no combate à pandemia. No campo em rápida evolução das vacinas contra COVID-19, a OMS emitiu até o momento recomendações provisórias sobre o uso de várias vacinas contra COVID-19 (9).							
	CRITÉRIOS	DECISÕES				EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	INFORMAÇÕES ADICIONAIS
PROBLEMA	O problema é uma prioridade de saúde pública?	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Varia de acordo com a situação</i>	O número cumulativo de casos de COVID-19 globalmente ultrapassou 246.594.191 com mais de 4.998.784 mortes. Os casos foram encontrados em 190 diferentes países ou territórios em todo o mundo (situação de 2 de novembro de 2021). Houve danos colaterais a outros programas de saúde pública.	A situação da COVID-19 está evoluindo rapidamente; a mais recente situação epidemiológica pode ser encontrada no seguinte site: https://covid19.who.int/table
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Benefícios da intervenção Os efeitos desejáveis previstos são grandes?	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	A análise de eficácia primária demonstra que a BNT162b2 é 95,6% eficaz (IC 95%: 89,4%-98,6%) em indivíduos com idade entre 16-55 anos, começando 7 dias após a segunda dose. Aproximadamente 46% da população do estudo era obesa ou afetada por comorbidades. Uma eficácia da vacina consistente foi observada em indivíduos com uma pontuação do Índice de Comorbidade de Charlson de pelo menos 1, ou obesidade. Naqueles com qualquer comorbidade ou obesidade, a eficácia foi de 95,3% em comparação com 94,7% naqueles sem comorbidade, embora essas análises não tenham sido alimentadas de forma adequada. Dados recentes sugerem que a efetividade da vacina e a imunogenicidade são mais baixas em pessoas imunocomprometidas (ICPs, siga derivada do inglês immunocompromised persons) em comparação com pessoas sem condições imunocomprometedoras (33). As evidências emergentes sugerem que uma dose adicional incluída em uma série primária estendida melhora as respostas imunológicas em ICPs (34). Dados de pequenos estudos demonstraram que as vacinas de mRNA contra COVID-19 são imunogênicas em gestantes e que os anticorpos desencadeados pela vacina são transportados para o sangue do cordão umbilical e para o leite materno, sugerindo possível proteção neonatal, bem como proteção materna (4, 35).	Os dados de ensaios de fase 1/2 (3) mostram que a imunogenicidade da vacina BNT162b1, as concentrações de IgG contra o domínio de ligação ao receptor (RBD) e os títulos neutralizantes de SARS-CoV-2 no soro aumentaram com o nível de dose (10, 30 e 100 µg) e após uma segunda dose. Os títulos neutralizantes médios geométricos atingiram 1,9-4,6 vezes os de um painel de soros humanos convalescentes contra COVID-19. Além disso, duas doses de 1-50 µg de BNT162b1 elicitaram respostas robustas de células T CD4+ e CD8+ (10). A vacina candidata BTNT162b2 induziu títulos médios neutralizantes contra SARS-CoV-2 dependentes da dose semelhantes, como fez a candidata BTNT162b1 (11). A alta efetividade da vacina de BNT162b2 foi demonstrada em estudos observacionais pós-introdução (12-15).
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

¹ As comorbidades incluídas foram doenças cardiovasculares, hipertensão, obesidade e diabetes tipo 2. As comorbidades sobre as quais havia poucos dados para avaliação foram asma, câncer, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infecção por HIV, imunocomprometimento, doença hepática e doenças neurológicas.

BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Danos da intervenção: Os efeitos indesejáveis previstos são pequenos?	<i>Não</i> <input type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	<i>Sim</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Variável</i> <input type="checkbox"/>	<p>Dados de mais de 37.586 participantes demonstram que a vacina BNT162b2 foi bem tolerada.</p> <p>Os eventos sistêmicos foram relatados com mais frequência por vacinados mais jovens (com idade entre 16-55 anos) do que por vacinados mais idosos (com idade > 55 anos) e mais frequentemente após a dose 2 do que a dose 1. Poucos participantes em qualquer dos grupos tiveram eventos adversos severos, eventos adversos graves ou eventos adversos que levaram à sua retirada do ensaio. Quatro eventos adversos graves relacionados (lesão no ombro relacionada à administração da vacina; linfadenopatia axilar direita; arritmia ventricular paroxística; e parestesia na perna direita) foram relatados entre os vacinados com BNT162b2 em todas as faixas etárias.</p> <p>Os dados de reatogenicidade de uma (terceira) dose adicional administrada a ICPs, quando relatados, foram geralmente semelhantes aos observados na série primária padrão da vacina que está sendo administrada.</p> <p>Os dados de ensaios clínicos sobre segurança e imunogenicidade na gravidez são limitados. No entanto, um corpo crescente de dados de farmacovigilância da vacina pós-introdução não identificou nenhum problema agudo de segurança, com desfechos obstétricos, incluindo aborto espontâneo e desfechos neonatais semelhantes às taxas esperadas relatadas (5, 36, 37)</p>	<p>As reações locais e os eventos sistêmicos relatados após a administração da vacina BNT162b1 foram dependentes da dose (3).</p> <p>A BNT162b2 foi associada a uma menor incidência e gravidade de reações sistêmicas do que a BNT162b1, sendo, portanto, escolhida para avaliação em ensaios clínicos de fase 2/3 (11).</p> <p>Estudos de toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento (DART) da BNT162b2 não mostraram efeitos prejudiciais em fêmeas grávidas de animais e seus descendentes.</p>	
	Equilíbrio entre benefícios e danos	<i>Favorece a intervenção</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Favorece a comparação</i> <input type="checkbox"/>	<i>Favorece ambas</i> <input type="checkbox"/>	<i>Não favorece nenhuma</i> <input type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	Os dados de eficácia sugerem benefício, e os dados de segurança de curto prazo sugerem danos mínimos. Uma série primária estendida que inclua uma (terceira) dose adicional (100 µg) para ICPs pode ser necessária. Mais estudos precisarão ser realizados como parte da vigilância pós-comercialização.	
BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Qual é a qualidade geral desta evidência para os desfechos críticos?	Efetividade da intervenção					Ver as tabelas GRADE relacionadas.	
		<i>Sem estudos incluídos</i>	<i>Muito baixa</i>	<i>Baixa</i>	<i>Moderada</i>	<i>Alta</i>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		Segurança da intervenção						
		<i>Sem estudos incluídos</i>	<i>Muito baixa</i>	<i>Baixa</i>	<i>Moderada</i>	<i>Alta</i>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

VALORES E PREFERÊNCIAS	Quão certa é a importância dos desfechos desejáveis e indesejáveis?	<i>Incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Provavelmente nenhuma incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Nenhuma incerteza ou variabilidade importante</i>	<i>Sem desfechos indesejáveis conhecidos</i>	Possivelmente há importante incerteza sobre como a população-alvo pondera os efeitos desejáveis e indesejáveis (ou seja, o peso da proteção conferida pela vacina contra o peso dos sinais de segurança atualmente relatados), relacionados com a vacinação contra COVID-19. Diferentes grupos populacionais podem ter opiniões diferentes sobre os pesos relativos atribuídos a desfechos desejáveis e indesejáveis.		
		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
VALORES E PREFERÊNCIAS	Valores e preferências da população alvo: Os efeitos desejáveis são grandes em relação aos efeitos indesejáveis?	<i>Não</i>	<i>Provavelmente não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Provavelmente sim</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	A evidência científica disponível sugere que a população-alvo provavelmente atribui mais peso aos efeitos desejáveis do que aos efeitos indesejáveis relacionados à vacinação contra COVID-19. As campanhas de informação direcionadas devem avaliar esse aspecto.	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
USO DE RECURSOS	Os recursos exigidos são poucos?	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>			Serão necessários recursos consideráveis para garantir a implementação de um programa de vacinação contra COVID-19, especialmente levando em conta: (i) que a vacinação contra COVID-19 provavelmente será priorizada para as populações (por exemplo, profissionais de saúde, adultos mais idosos) sem programas robustos de imunização preexistentes em muitos locais; e (ii) a urgência da implementação da vacinação em todo o mundo, o que pode exigir recursos adicionais para acelerar a implementação com procedimentos de prevenção e controle de infecção adequados no contexto da COVID-19. Os recursos necessários incluem, mas não estão restritos a recursos humanos, custos de vacinas, logística, planejamento e coordenação, treinamento, mobilização social e comunicações e vigilância da segurança da imunização.	Estima-se que US\$ 15,9 bilhões sejam necessários para o pilar de vacinas (COVAX) do Acelerador de Ferramentas para COVID-19 (ACT-A) para 2020-2021, para o fornecimento de 2 bilhões de doses. Isso não inclui todos os custos de entrega em todos os países participantes de acordos de aquisição bilaterais do COVAX ou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento fora do COVAX (20). O Banco Mundial aprovou uma janela de financiamento de até US\$ 12 bilhões para apoiar os países de baixa e média renda na compra e distribuição de vacinas (21).
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

USO DE RECURSOS	Custo-efetividade	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	<p>Não foram realizadas análises globais formais de custo-efetividade, mas evidências emergentes indicam que os benefícios, incluindo o impacto na recuperação da economia global, provavelmente superarão o custo geral da vacinação contra COVID-19 em nível global.</p> <p>Nenhuma análise formal de custo-efetividade da vacina BNT162b2 em comparação com outras vacinas foi conduzida.</p> <p>As análises de custo-efetividade devem ser conduzidas em nível de país; a relação custo-efetividade da vacinação contra COVID-19 pode variar de acordo com o país, dependendo da carga da COVID-19, das intervenções comparativas avaliadas, da perspectiva da análise e dos limites locais de custo-efetividade usados.</p>	<p>Estima-se que a economia global esteja perdendo US\$ 375 bilhões por mês por causa da pandemia do coronavírus. Os países do G20 investiram cerca de US\$ 10 trilhões em estímulos econômicos domésticos para mitigar as consequências econômicas da redução de atividades empresariais e do desemprego devido à pandemia.</p> <p>As estimativas iniciais sugerem que a vacinação contra COVID-19 fornecerá um valor econômico substancial em termos de custos de morbidade e mortalidade evitados e perdas evitadas no produto interno bruto (PIB) (20, 22-27)</p>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
EQUIDADE	Qual seria o impacto nas iniquidades em saúde?	<i>Aumentado</i>	<i>Incerto</i>	<i>Reduzido</i>	<i>Variável</i>	<p>As considerações sobre iniquidade e ética são críticas. O SAGE produziu um Esquema de Valores (28) que oferece orientação sobre a alocação justa de vacinas contra COVID-19 com base em seis princípios éticos essenciais que devem orientar a distribuição. Se distribuídas de forma justa, as vacinas contra COVID-19 podem ter um impacto considerável na redução das iniquidades em saúde.</p> <p>Os requisitos de temperatura de armazenamento da formulação atual da vacina Pfizer-BioNTech levantam questões de equidade, tanto dentro dos países quanto globalmente. Não há a capacidade necessária da cadeia de frio disponível atualmente em muitos países de baixa e média renda, e em algumas regiões de países de alta renda, particularmente em comunidades de difícil acesso ou já desfavorecidas.</p> <p>Se outras vacinas com requisitos de armazenamento menos exigentes não forem disponibilizadas, ou se as vacinas que são viáveis e disponíveis para entrega forem menos eficazes ou menos seguras, surgirão iniquidades em saúde e as já existentes podem ser exacerbadas.</p>	<p>O nacionalismo das vacinas é visto como ameaça à redução das iniquidades em saúde, principalmente porque os países de alta renda firmaram contratos bilaterais com os fabricantes. Isso levou ao estabelecimento do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT) e, dentro dele, o mecanismo COVAX, que visa garantir o acesso equitativo às vacinas para seus estados-membros participantes (29).</p>
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

ACEITABILIDADE	Qual opção é aceitável para as principais partes interessadas (por exemplo, Ministérios da Saúde, gestores de imunização)?	<i>Intervenção</i>	<i>Comparação</i>	<i>Ambas</i>	<i>Nenhuma</i>	<i>Incerto</i>	Nenhuma evidência científica disponível. Como a vacinação é uma ferramenta ansiosamente esperada para combater a COVID-19, presume-se que as partes interessadas, em particular os Ministérios da Saúde e os gestores de imunização, sejam fortemente a favor da vacinação contra COVID-19.	O fato de 190 economias participarem do COVAX sugere uma aceitação muito alta da vacinação contra COVID-19 em geral.
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Qual opção é aceitável para o grupo-alvo?	<i>Intervenção</i>	<i>Comparação</i>	<i>Ambas</i>	<i>Nenhuma</i>	<i>Incerto</i>	<p>A aceitação da vacina contra COVID-19 em geral varia entre os (sub)grupos populacionais e pode estar correlacionada com o risco percebido representado pela doença. Em uma pesquisa global (19 países) das taxas de aceitação na população geral de qualquer produto das vacinas contra COVID-19, 71,5% dos participantes relataram que teriam muita, ou alguma probabilidade de tomar a vacina contra COVID-19.</p> <p>As taxas de aceitação variaram de quase 55% a 87% (30).</p> <p>Além disso, são realizadas periodicamente pesquisas representativas de vários países para avaliar a porcentagem daqueles dispostos a receber (ou daqueles que já receberam) a vacinação contra COVID-19 (não específica do produto).</p> <p>Embora essas pesquisas sejam limitadas a alguns países selecionados, elas fornecem um certo grau de percepção sobre a aceitação das vacinas e das tendências ao longo do tempo (31, 32).</p>	

VIABILIDADE	A intervenção é viável de ser implementada?	Não	Provavelmente Não	Incerto	Provavelmente Sim	Sim	Variável	Os requisitos de temperatura de armazenamento da formulação atual da vacina Pfizer-BioNTech levantam questões de equidade, tanto dentro dos países quanto globalmente, embora a BNT162b2 agora possa ser distribuída e armazenada a 2°C-8°C por 1 mês (31 dias). Não há a capacidade necessária da cadeia de frio disponível atualmente em muitos países de baixa e média renda e em algumas regiões de países de alta renda, especialmente em comunidades de difícil acesso ou já desfavorecidas. Se outras vacinas com requisitos de armazenamento menos exigentes não forem disponibilizadas, ou se as vacinas que são viáveis e disponíveis para distribuição forem menos eficazes ou menos seguras, isso resultara em iniquidades em saúde e as já existentes podem ser exacerbadas. A administração da vacina a novos grupos-alvo atualmente não alcançados pelos programas nacionais de imunização pode representar um desafio em certos locais.	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
EQUILÍBRIO DE CONSEQUÊNCIAS	As consequências indesejáveis claramente superam as consequências desejáveis na maioria dos locais	As consequências indesejáveis provavelmente superam as consequências desejáveis na maioria dos locais			O balanceamento entre as consequências desejáveis e indesejáveis é quase equilibrado ou incerto		As consequências desejáveis provavelmente superam as consequências indesejáveis na maioria dos locais	As consequências desejáveis claramente superam as consequências indesejáveis na maioria dos locais	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TIPO DE RECOMENDAÇÃO	Recomendamos a intervenção	Sugerimos cogitar a recomendação da intervenção		Recomendamos a comparação			Recomendamos contra a intervenção e a comparação		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Somente no estrito contexto de pesquisa <input checked="" type="checkbox"/> Somente com avaliação e monitoramento direcionados <input type="checkbox"/> Somente em contextos específicos ou (sub) populações específicas		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
RECOMENDAÇÃO (TEXTO)	Ver as recomendações provisórias.								
CONSIDERAÇÕES DE IMPLEMENTAÇÃO	Ver as recomendações provisórias.								
PRIORIDADES DE PESQUISA, AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO	Ver as recomendações provisórias.								

Anexo 12. Esquema de evidências para recomendação do SAGE: Uso da vacina BNT162b2 em crianças (12-15 anos)

Pergunta:	A vacina BNT162b2 deve ser administrada a crianças (com idades entre 12-15 anos) para prevenir COVID-19?
População:	Crianças (12-15 anos)
Intervenção:	Duas doses da vacina BNT162b2
Comparação(ões):	Controle ativo/placebo
Desfecho:	COVID-19 (confirmada por PCR)

Retrospectiva: Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre diversos casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A causa encontrada foi um novo coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença causada por esse novo vírus foi denominada COVID-19. O surto de COVID-19 foi declarado uma emergência de saúde pública de interesse internacional em janeiro de 2020. Desde então, a doença se espalhou com enorme impacto na saúde e no bem-estar de indivíduos e populações em todo o mundo. Além disso, causou grandes perturbações em vários setores da sociedade e da economia em todo o mundo. As vacinas são uma ferramenta crítica no combate à pandemia. No campo em rápida evolução das vacinas contra COVID-19, a OMS emitiu até o momento recomendações provisórias sobre o uso de várias vacinas contra COVID-19 (9).

	CRITÉRIOS	DECISÕES				EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	INFORMAÇÕES ADICIONAIS
		<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Varia de acordo com a situação</i>		
PROBLEMA	O problema é uma prioridade de saúde pública?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Em 2 de novembro de 2021, dados de 110 países incluídos na base de dados do UNICEF sugerem que crianças e adolescentes com menos de 20 anos de idade representavam 16% (17,8 milhões) dos casos de COVID-19 notificados (38). O número cumulativo de casos de COVID-19 globalmente ultrapassou 246.594.191 com mais de 4.998.784 mortes. Os casos foram encontrados em 190 países diferentes ou territórios em todo o mundo (situação de 2 de novembro de 2021). Houve danos colaterais a outros programas de saúde pública.</p> <p>Embora as crianças sejam menos afetadas pelos impactos diretos de morbidade e mortalidade da infecção do SARS-CoV-2 quando comparadas a outras faixas etárias, as crianças ainda estão em risco de desenvolver doença grave e complicações da COVID-19 (39).</p> <p>A evidência atual sugere que crianças com certas comorbidades e bebês (com idade < 1 ano) podem estar em risco aumentado de doença grave por infecção por SARS-CoV-2 (40). As crianças infectadas pelo SARS-CoV-2 também correm o risco de desenvolver a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C), uma doença inflamatória multiorgânica rara e potencialmente fatal com febre persistente (41).</p> <p>As evidências sugerem que a taxa de letalidade (CFR) pode ser maior nas crianças dos países de baixa e média renda do que dos países de alta renda (40).</p>	<p>A situação da COVID-19 está evoluindo rapidamente; a mais recente situação epidemiológica pode ser encontrada no seguinte site: https://covid19.who.int/table</p>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Benefícios da intervenção: Os efeitos desejáveis previstos são grandes?	<i>Não</i> <input type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	<i>Sim</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Variável</i> <input type="checkbox"/>	Um estudo recente avaliou a segurança, imunogenicidade e eficácia da BNT162b2 em crianças de 12-15 anos (n=2.260). A não inferioridade na Razão Média Geométrica (GMR) nos títulos de neutralização entre o grupo de 12-15 anos e o grupo de 16-25 anos foi atendida. A eficácia da vacina contra COVID-19 em pessoas com idade entre 12-15 anos foi de 100% (IC 95% 75,3%-100%), 7 dias após a dose 2 (7, 8).	
BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Danos da intervenção: Os efeitos indesejáveis previstos são pequenos?	<i>Não</i> <input type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	<i>Sim</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Variável</i> <input type="checkbox"/>	A BNT162b2 foi bem tolerada em crianças de 12-15 anos e mostrou um padrão semelhante ao observado em crianças de 16- 25 anos. Dor no local da injeção, fadiga, dores de cabeça, calafrios, dores nas articulações e musculares foram os efeitos mais predominantes, além da febre. O aumento de eventos sistêmicos após a dose 2 foi semelhante ao observado em crianças de 16-25 anos. No total, 0,4% (5/1.131) dos participantes do grupo da vacina e 0,2% (2/1.129) dos participantes do grupo de comparação relataram eventos adversos graves. Nenhum dos eventos adversos graves foi avaliado pelo investigador como relacionado à intervenção do estudo. Miocardite e pericardite foram relatadas após a vacina de mRNA contra COVID-19. Os casos relatados ocorreram principalmente em adolescentes do sexo masculino e adultos jovens com 16 anos ou mais, mais frequentemente após receber a segunda dose de uma das duas vacinas de mRNA contra COVID-19 do que após a primeira dose e, normalmente, alguns dias após a vacinação contra COVID-19. O GACVS observa que a miocardite pode ocorrer após infecção por SARS-CoV-2 (doença COVID-19) e que as vacinas de mRNA têm um benefício claro na prevenção de hospitalização e na morte por COVID-19 (34).	

BENEFÍCIOS E PREJUÍZOS DAS OPÇÕES	Equilíbrio entre benefícios e danos	<i>Favorece a intervenção</i> <input type="checkbox"/>	<i>Favorece a comparação</i> <input type="checkbox"/>	<i>Favorece ambas</i> <input type="checkbox"/>	<i>Não favorece nenhuma</i> <input type="checkbox"/>	Incerto <input checked="" type="checkbox"/>	Em geral, as crianças apresentam doença menos grave do que os adultos. Até o momento, os dados de acompanhamento da intervenção são limitados. A possibilidade de reduzir as medidas de saúde pública não farmacêuticas devido à alta cobertura de vacinação em crianças, como o fechamento de escolas, pode afetar o bem-estar psicossocial das crianças. Com base em dados de segurança limitados, o equilíbrio entre benefícios e danos é altamente específico ao contexto e permanece obscuro até o momento. Mais estudos terão de ser realizados como parte da vigilância pós-comercialização.	Deve ser levado em consideração de acordo com o roteiro de priorização.
	Qual é a qualidade geral desta evidência para os desfechos críticos?	Efetividade da intervenção <i>Sem estudos incluídos</i> <i>Muito baixa</i> <i>Baixa</i> <i>Moderada</i> <i>Alta</i> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>					Ver as tabelas GRADE relacionadas.	
	Segurança da intervenção <i>Sem estudos incluídos</i> <i>Muito baixa</i> <i>Baixa</i> <i>Moderada</i> <i>Alta</i> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>							
VALORES E PREFERÊNCIAS	Quão certa é a importância dos desfechos desejáveis e indesejáveis?	<i>Incerteza ou variabilidade importante</i> <input type="checkbox"/>	<i>Possivelmente há incerteza ou variabilidade importante</i> <input type="checkbox"/>	<i>Provavelmente nenhuma incerteza ou variabilidade importante</i> <input type="checkbox"/>	<i>Nenhuma incerteza ou variabilidade importante</i> <input type="checkbox"/>	<i>Sem desfechos indesejáveis conhecidos</i> <input type="checkbox"/>	Existe possivelmente uma incerteza importante a respeito de como a população-alvo pesa os efeitos desejáveis e indesejáveis (ou seja, a proteção conferida pela vacina ponderada contra os sinais de segurança limitados atualmente relatados), relacionados à vacinação contra COVID-19. Diferentes grupos populacionais podem ter opiniões diferentes sobre os pesos relativos atribuídos a desfechos desejáveis e indesejáveis.	

VALORES E PREFERÊNCIAS	Valores e preferências da população alvo: Os efeitos desejáveis são grandes em relação aos efeitos indesejáveis?	<i>Não</i>	<i>Provavelmente não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Provavelmente sim</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>	A evidência científica disponível sugere que a população-alvo provavelmente atribui mais peso aos efeitos desejáveis do que aos efeitos indesejáveis relacionados à vacinação contra COVID-19. As campanhas de informação direcionadas devem avaliar esse aspecto. Houve variação geográfica substancial na aceitação da vacinação contra COVID-19 entre gestantes e mães de crianças com idade \leq 18 anos. Os níveis de aceitação da vacina COVID-19 entre as mães para seus filhos estavam acima de 85% no Brasil, Colômbia, Índia e México; e abaixo de 52% na Austrália, Rússia e EUA (43).	
USO DE RECURSOS	Os recursos exigidos são poucos?	<i>Não</i> <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Incerto</i> <input type="checkbox"/>	<i>Sim</i> <input type="checkbox"/>	<i>Variável</i> <input type="checkbox"/>	Serão necessários recursos consideráveis para garantir a implementação de um programa de vacinação contra COVID-19, especialmente levando em conta: (i) que a vacinação contra COVID-19 provavelmente será priorizada para as populações (por exemplo, profissionais de saúde, adultos mais idosos) sem programas robustos de imunização preexistentes em muitos locais; e (ii) a urgência da implementação da vacinação em todo o mundo, o que pode exigir recursos adicionais para acelerar a implementação com procedimentos de prevenção e controle de infecção adequados no contexto da COVID-19. Os recursos necessários incluem, mas não estão restritos a recursos humanos, custos de vacinas, logística, planejamento e coordenação, treinamento, mobilização social e comunicações e vigilância da segurança da imunização.	Estima-se que US\$ 15,9 bilhões sejam necessários para o pilar de vacinas (COVAX) do Acelerador de Ferramentas para COVID-19 (ACT-A) para 2020-2021, para o fornecimento de 2 bilhões de doses. Isso não inclui todos os custos de entrega em todos os países participantes de acordos de aquisição bilaterais do COVAX ou os investimentos em pesquisa e desenvolvimento fora do COVAX (20). O Banco Mundial aprovou uma janela de financiamento de até US\$ 12 bilhões para apoiar os países de baixa e média renda na compra e distribuição de vacinas (21).		

USO DE RECURSOS	Custo-efetividade	<i>Não</i>	<i>Incerto</i>	<i>Sim</i>	<i>Variável</i>		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>Não foram realizadas análises globais formais de custo-efetividade, mas evidências emergentes indicam que os benefícios, incluindo o impacto na recuperação da economia global, provavelmente superarão o custo geral da vacinação contra COVID-19 em nível global.</p> <p>Nenhuma análise formal de custo-efetividade da vacina BNT162b2 em comparação com outras vacinas foi conduzida.</p> <p>As análises de custo-efetividade devem ser conduzidas em nível de país; a relação custo-efetividade da vacinação contra COVID-19 pode variar de acordo com o país, dependendo da carga da COVID-19, das intervenções comparativas avaliadas, da perspectiva da análise e dos limites locais de custo-efetividade usados.</p>	<p>Estima-se que a economia global esteja perdendo US\$ 375 bilhões por mês por causa da pandemia do coronavírus. Os países do G20 investiram cerca de US\$ 10 trilhões em estímulos econômicos domésticos para mitigar as consequências econômicas da redução de atividades empresariais e do desemprego devido à pandemia.</p> <p>As estimativas iniciais sugerem que a vacinação contra COVID-19 fornecerá um valor econômico substancial em termos de custos de morbidade e mortalidade evitados e perdas evitadas no Produto Interno Bruto (PIB) (20, 22-27). Análise preliminar de custo-efetividade os resultados para países de renda baixa e média-baixa sugerem que a relação custo-efetividade da vacinação contra COVID-19 (com produtos diferentes da BNT162b2) na redução da mortalidade diminui à medida que a cobertura se expande para coortes de faixas etárias mais jovens em uma estratégia decrescente de idade (44).</p>
EQUIDADE	Qual seria o impacto nas iniquidades em saúde?	<i>Aumentado</i>	<i>Incerto</i>	<i>Reduzido</i>	<i>Variável</i>	<p>As considerações sobre iniquidade e ética são críticas. O SAGE produziu um Esquema de Valores (28) que oferece orientação sobre a alocação justa de vacinas contra COVID-19 com base em seis princípios éticos essenciais que devem orientar a distribuição. Se distribuídas de forma justa, as vacinas contra COVID-19 podem ter um impacto considerável na redução das iniquidades em saúde.</p> <p>Por uma questão de equidade global, enquanto muitas partes do mundo enfrentam escassez extrema de vacinas, a OMS recomenda que os países que alcançaram alta cobertura vacinal nas populações de alto risco cogitem o compartilhamento global da vacina BNT162b2 antes de proceder à vacinação de crianças e adolescentes com baixo risco de doença grave.</p> <p>Os requisitos de temperatura de armazenamento da formulação atual da vacina Pfizer-BioNTech levantam questões de equidade, tanto dentro dos países quanto globalmente. A capacidade necessária da cadeia de frio não está disponível atualmente em muitos países de baixa e média renda, e em algumas regiões de países de alta renda, particularmente em comunidades de difícil acesso ou já desfavorecidas. Se outras vacinas com requisitos de armazenamento menos exigentes não forem disponibilizadas, ou se as vacinas que são viáveis e disponíveis para distribuição forem menos eficazes ou menos seguras, isso resultará em iniquidades em saúde e as já existentes podem ser exacerbadas.</p>	<p>O nacionalismo das vacinas é visto como ameaça à redução das iniquidades em saúde, principalmente porque os países de alta renda firmaram contratos bilaterais com os fabricantes. Isso levou ao estabelecimento do Acelerador de Acesso às Ferramentas COVID-19 (ACT) e, dentro dele, o mecanismo COVAX, que visa garantir o acesso equitativo às vacinas para seus estados-membros participantes (29).</p>
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

ACEITABILIDADE	Qual opção é aceitável para as principais partes interessadas (por exemplo, Ministérios da Saúde, gestores de imunização)?	<i>Intervenção</i>	<i>Comparação</i>	<i>Ambas</i>	<i>Nenhuma</i>	<i>Incerto</i>	Nenhuma evidência científica disponível. Como a vacinação é uma ferramenta ansiosamente esperada para combater o COVID-19, presume-se que as principais partes interessadas, em particular os Ministérios da Saúde e os gestores de imunização, sejam fortemente a favor da vacinação contra COVID-19.	O fato de 190 economias participarem da COVAX sugere uma aceitação muito alta da vacinação contra COVID-19 em geral, embora não necessariamente desta vacina em particular.
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Qual opção é aceitável para o grupo-alvo?	<i>Intervenção</i>	<i>Comparação</i>	<i>Ambas</i>	<i>Nenhuma</i>	<i>Incerto</i>	<p>Não há dados representativos disponíveis sobre a aceitação da vacina na faixa etária alvo. Na população em geral, a aceitação da vacina COVID-19 varia entre os (sub)grupos populacionais e pode estar correlacionada com a percepção do risco representado pela doença.</p> <p>Em uma pesquisa global (19 países) das taxas de aceitação na população geral de qualquer produto das vacinas contra COVID-19, 71,5% dos participantes relataram que teriam muita, ou alguma probabilidade de tomar a vacina contra COVID-19. As taxas de aceitação variaram de quase 55% a 87% (30). Houve uma variação geográfica substancial na aceitação da vacinação contra COVID-19 entre gestantes e mães de crianças com idade ≤ 18 anos. Os níveis de aceitação da vacina COVID-19 entre as mães para seus filhos estavam acima de 85% no Brasil, Colômbia, Índia e México; e abaixo de 52% na Austrália, Rússia e EUA (43).</p> <p>Além disso, são realizadas periodicamente pesquisas representativas de vários países para avaliar a porcentagem daqueles que desejam receber (ou daqueles que já receberam) a vacinação contra COVID-19 (não específico do produto).</p> <p>Embora essas pesquisas sejam limitadas a alguns países selecionados, elas fornecem um certo grau de percepção sobre aceitação da vacina e das tendências ao longo do tempo (31, 32).</p>	
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

VIABILIDADE	A intervenção é viável de ser implementada?	Não	Provavelmente Não	Incerto	Provavelmente Sim	Sim	Variável	Os requisitos de temperatura de armazenamento da formulação atual da vacina Pfizer-BioNTech levantam questões de equidade, tanto dentro dos países quanto globalmente, embora a BNT162b2 agora possa ser distribuída e armazenada a 2°C-8°C por um mês (31 dias). Não há a capacidade necessária da cadeia de frio disponível atualmente em muitos países de baixa e média renda e em algumas regiões de países de alta renda, especialmente em comunidades de difícil acesso ou já desfavorecidas. Se outras vacinas com requisitos de armazenamento menos exigentes não forem disponibilizadas, ou se as vacinas que são viáveis e disponíveis para distribuição forem menos eficazes ou menos seguras, isso resultará em iniquidades em saúde e as já existentes podem ser exacerbadas. Em certos locais, programas escolares, como vacinas contra o HPV, podem ser aproveitados para administrar vacinas contra COVID-19 a crianças.	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
EQUILÍBRIO DE CONSEQUÊNCIAS	As consequências indesejáveis claramente superam as consequências desejáveis na maioria dos locais	As consequências indesejáveis provavelmente superam as consequências desejáveis na maioria dos locais			O balanceamento entre as consequências desejáveis e indesejáveis é quase equilibrado ou incerto			As consequências desejáveis provavelmente superam as consequências indesejáveis na maioria dos locais	As consequências desejáveis claramente superam as consequências indesejáveis na maioria dos locais
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
TIPO DE RECOMENDAÇÃO	Recomendamos a intervenção	Sugerimos cogitar a recomendação da intervenção			Recomendamos a comparação			Recomendamos contra a intervenção e a comparação	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> Somente no estrito contexto de pesquisa <input checked="" type="checkbox"/> Somente com avaliação e monitoramento direcionados <input type="checkbox"/> Somente em contextos específicos ou (sub) populações específicas							
RECOMENDAÇÃO (TEXTO)	Ver as recomendações provisórias.								
CONSIDERAÇÕES DE IMPLEMENTAÇÃO	Ver as recomendações provisórias.								
PRIORIDADES DE PESQUISA, AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO	Ver as recomendações provisórias.								

Referências

1. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. December 17, 2020. FDA Briefing Document. Moderna COVID-19 Vaccine. (www.fda.gov/media/144434/download, acessado em 11 de janeiro de 2021) 2021.
2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
3. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383:1920-31.
4. Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA*. 2021. doi: 10.1001/jama.2021.7563.
5. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.
6. Pfizer-BioNTech Announce Positive Topline Results of Pivotal COVID-19 Vaccine Study in Adolescents. (www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-announce-positive-topline-results-pivotal, acessado em 18 de maio de 2021).
7. Pfizer-BioNTech. Phase 2/3 randomized controlled trial (RCT) in adolescents 12-15 years (unpublished, data obtained from sponsor)
8. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107456.
9. OMS. Documentos técnicos sobre vacinas contra COVID-19. (<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials>, acessado em 8 de junho de 2021).
10. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020;383:2427-38.
11. Confirmation of guidance to vaccination centres on managing allergic reactions following COVID-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine. 9 de dezembro de 2020 (www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine, acessado em 14 de dezembro de 2020).
12. Benenson S, Oster Y, Cohen MJ, Nir-Paz R. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine Effectiveness among Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021;384:1775-7. doi: 10.1056/NEJMc2101951.
13. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2021;397:1725-35. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00790-X.
14. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373:n1088. doi: 10.1136/bmj.n1088.
15. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet*. 2021;397:1646-57. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00677-2.
16. England PH. COVID-19 vaccine surveillance report Week 20. 2021 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/988193/Vaccine_surveillance_report_-_week_20.pdf, acessado em 24 de maio de 2021).
17. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, Vaccination NSGfC-. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMc2104974.
18. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *medRxiv*. 2021:2021.05.19.21257334. doi: 10.1101/2021.05.19.21257334.

19. Borobia, Alberto M and Carcas, Antonio J and Pérez Olmeda, María Teresa and Castaño, Luis and Jesús Bertrán, María and García-Pérez, Javier and Campins, Magdalena and Portolés, Antonio and Gonzalez-Perez, Maria and García Morales, María Teresa and Arana, Eunáte and Aldea Novo, Marta and Díez-Fuertes, Francisco and Fuentes-Camps, Inmaculada and Ascaso, Ana and Lora, David and Imaz-Ayo, Natale and Baron-Mira, Lourdes E and Agustí, Antonia and Pérez-Ingidua, Carla and Gómez de la Cámara, Agustín and Arribas, JR and Ochando, Jordi and Alcamí Pertejo, José and Belda-Iniesta, Cristóbal and Frías, Jesús and Group, CombiVacS Study, Reactogenicity and Immunogenicity of BNT162b2 in Subjects Having Received a First Dose of ChAdOx1s: Initial Results of a Randomised, Adaptive, Phase 2 Trial (CombiVacS). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3854768>.
20. ACT Accelerator: An economic investment case & financing requirements. 2020. (www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/act-accelerator/economic-investment-case-final-v2.pdf, acessado em 13 de dezembro de 2020).
21. COVID-19 Strategic Preparedness and Response Program (SPRP) using the Multiphase Programmatic Approach (MPA). Washington, D.C., USA: The World Bank; 2020 (<http://documents.worldbank.org/curated/en/882781602861047266/World-COVID-19-Strategic-Preparedness-and-Response-Program-SPRP-using-the-Multiphase-Programmatic-Approach-MPA-Project-Additional-Financing>, acessado em 18 de maio de 2021).
22. Cutler DM, Summers LH. The COVID-19 Pandemic and the \$16 Trillion Virus. JAMA. 2020;324:1495-6.
23. Sandmann FG, White PJ, Ramsay M, Jit M. Optimising benefits of testing key workers for infection with SARS-CoV-2: A mathematical modelling analysis. ClinInfectDis. 2020.
24. Eurasia Group. 2020. Ending the COVID-19 Pandemic: The Need for a Global Approach. New York: Eurasia Group. (www.who.int/publications/m/item/ending-the-covid-19-pandemic-the-need-for-a-global-approach, acessado em 13 de dezembro de 2020) 2020.
25. Hafner, Marco; Yerushalmi, Erez; Fays, Celment; Dufresne, Eliane; Van Stolk, Christian. 2020. COVID-19 and the cost of vaccine nationalism. Cambridge, UK: RAND Europe. (www.rand.org/t/RRA769-1 , acessado em 13 de dezembro de 2020) 2020.
26. International Monetary Fund. 2020. World Economic Outlook: A Long and Difficult Ascent. Washington, DC: October 2020. (www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/2020/09/30/world-economic-outlook-october-2020#Full%20Report%20and%20Executive%20Summary , acessado em 13 de novembro de 2020) 2020.
27. Bartsch SM, O’Shea KJ, Ferguson MC, Bottazzi ME, Wedlock PT, Strych U et al. Vaccine Efficacy Needed for a COVID-19 Coronavirus Vaccine to Prevent or Stop an Epidemic as the Sole Intervention. AmJPrevMed. 2020;59:493- 503.
28. Organização Mundial da Saúde. Esquema de Valores para Alocação e Priorização de Vacinas contra COVID-19, do SAGE da OMS, 14 de setembro de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/334299>).
29. ACT Accelerator and COVAX facility. www.who.int/initiatives/act-accelerator2020 (<https://www.who.int/initiatives/act-accelerator>).
30. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, Gostin LO, Larson HJ, Rabin K et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. NatMed. 2020.
31. YouGov COVID-19 Public Monitor. (<https://yougov.co.uk/topics/international/articles-reports/2021/01/12/covid-19-willingness-be-vaccinated>, acessado em 22 de abril de 2021) 2021.
32. Global Attitudes on COVID-19 vaccine. Ipsos survey. (www.ipsos.com/en/global-attitudes-covid-19-vaccine-december-2020, acessado em 22 de abril de 2021) 2021.
33. OMS. Recomendações provisórias para uma série primária estendida com uma dose adicional de vacina contra COVID-19 em pessoas imunocomprometidas. 2021 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-immunocompromised-persons).
34. 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.
35. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2021. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023.

36. Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, Olson CK, Oduyebo T, Kim SY et al. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *New England Journal of Medicine*. 2021. doi: 10.1056/NEJMc2113891.
37. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL et al. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA*. 2021;326:1629-31. doi: 10.1001/jama.2021.15494.
38. UNICEF dashboard- COVID-19 confirmed cases and deaths. 2021 (<https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/>).
39. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res*. 2021;89:733-7. doi: 10.1038/s41390-020-1015-2.
40. Preston LE, Chevinsky JR, Kompaniyets L, Lavery AM, Kimball A, Boehmer TK et al. Characteristics and Disease Severity of US Children and Adolescents Diagnosed With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e215298. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5298.
41. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630.
42. CDC U. Clinical considerations: Myocarditis and pericarditis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines among adolescents and young adults. 2021 (www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html).
43. Skjefte M, Ngirbabul M, Akeju O, Escudero D, Hernandez-Diaz S, Wyszynski DF et al. COVID-19 vaccine acceptance among pregnant women and mothers of young children: results of a survey in 16 countries. *Eur J Epidemiol*. 2021;36:197-211. doi: 10.1007/s10654-021-00728-6.
44. Siedner MJ, Alba C, Fitzmaurice KP, Gilbert RF, Scott JA, Shebl FM et al. Cost-effectiveness of COVID-19 vaccination in low- and middle-income countries. *medRxiv*. 2021:2021.04.28.21256237. doi: 10.1101/2021.04.28.21256237.

© Organização Mundial da Saúde 2021. Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Número de referência da OMS: WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE_recommendation/BNT162b2/anne

© **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/FGL/COVID-19/22-0007